

Aus der Universitätsklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik  
Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie,  
Hämatologie und Onkologie

**Untersuchung des Grundumsatzes von  
Kindern und Jugendlichen  
unter Wachstumshormontherapie bei Kleinwuchs und  
unter Lebensstilintervention bei Adipositas**

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

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

**vorgelegt von**

**Frank, Laura Rebecca**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Bald

Tag der Disputation: 08.02.2019

*Meiner Familie*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XIV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>XVI</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Grundumsatz .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition und Entstehung.....	1
1.1.2 Messmethoden .....	4
1.1.2.1 Direkte Kalorimetrie.....	4
1.1.2.2 Indirekte Kalorimetrie .....	5
1.1.2.3 Störfaktoren.....	9
1.1.3 Berechnung mithilfe von Näherungsformeln .....	10
1.1.4 Einflussgrößen .....	12
1.1.5 Klinische Relevanz.....	14
<b>1.2 Körperzusammensetzung.....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung .....	16
1.2.2 Dual X-ray Absorptiometrie (DXA) .....	19
1.2.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA).....	21
<b>1.3 Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter.....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Wachstumshormonmangel .....	26
1.3.1.1 Definition und Epidemiologie.....	26
1.3.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	26
1.3.1.3 Klinische Symptome und Komplikationen.....	27
1.3.1.4 Diagnostik.....	28
1.3.2 Small for gestational age.....	33
1.3.2.1 Definition und Epidemiologie.....	33
1.3.2.2 Ätiologie und Pathogenese.....	34
1.3.2.3 Klinische Symptome und Langzeitrisiken .....	34
1.3.2.4 Diagnostik und klinische Betreuung .....	35
1.3.3 Ullrich-Turner-Syndrom.....	36
1.3.3.1 Definition und Epidemiologie.....	36
1.3.3.2 Ätiologie und Pathogenese.....	36

1.3.3.3	<i>Klinische Symptome und Komplikationen</i> .....	36
1.3.3.4	<i>Diagnostik</i> .....	38
1.3.4	Wachstumshormontherapie .....	39
1.3.4.1	<i>Indikationen und Zielsetzungen</i> .....	39
1.3.4.2	<i>Rekombinantes humanes Wachstumshormon</i> .....	40
1.3.4.3	<i>Therapieschema</i> .....	40
1.3.4.4	<i>Therapieeffekte</i> .....	41
1.3.4.5	<i>Nebenwirkungen</i> .....	43
<b>1.4</b>	<b>Adipositas im Kindes- und Jugendalter</b> .....	<b>44</b>
1.4.1	Definition und Epidemiologie.....	44
1.4.2	Ätiologie und Pathogenese .....	46
1.4.3	Klinische Symptome, Komorbiditäten und Spätfolgen .....	48
1.4.4	Diagnostik .....	50
1.4.5	Therapie.....	51
1.4.5.1	<i>Indikationen und Zielsetzungen</i> .....	52
1.4.5.2	<i>Therapieprogramm</i> .....	52
1.4.5.3	<i>Therapieeffekte</i> .....	54
1.4.5.4	<i>Nebenwirkungen</i> .....	54
<b>1.5</b>	<b>Begründung und Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit</b> .....	<b>55</b>
1.5.1	Flowcharts.....	58
1.5.2	Primäre Fragestellungen.....	63
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK</b> .....	<b>64</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektive</b> .....	<b>64</b>
2.1.1	Einschlusskriterien .....	66
2.1.2	Ausschlusskriterien .....	67
<b>2.2</b>	<b>Referenzgruppe der gesunden Mädchen</b> .....	<b>68</b>
<b>2.3</b>	<b>Ablauf der Studie</b> .....	<b>69</b>
2.3.1	Sichtung der Patientenakten und Datenerhebung .....	69
2.3.1.1	<i>Patientenkollektive</i> .....	69
2.3.1.2	<i>Referenzgruppe der gesunden Mädchen</i> .....	70
2.3.2	Datenselektion und Datengruppierung der Patientenkollektive .....	70
<b>2.4</b>	<b>Wachstumssprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen</b> .....	<b>74</b>
2.4.1	Eingangsuntersuchung .....	74
2.4.2	rhGH-Therapie .....	74

2.4.3	Kontrolluntersuchungen .....	74
<b>2.5</b>	<b>Adipositassprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen .....</b>	<b>75</b>
2.5.1	Eingangsuntersuchung .....	75
2.5.2	Lebensstilintervention .....	75
2.5.3	Kontrolluntersuchungen .....	75
<b>2.6</b>	<b>Messmethoden des Bodycomposition-Labors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen .....</b>	<b>76</b>
2.6.1	Grundumsatzmessung mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube.....	76
2.6.2	Körperzusammensetzungsmessung mittels DXA .....	78
2.6.3	Körperzusammensetzungsmessung mittels BIA.....	80
2.6.4	Überprüfung der Messmethoden - Qualitätskontrolle.....	80
<b>2.7</b>	<b>Methodisches Vorgehen bei der statistischen Analyse .....</b>	<b>81</b>
2.7.1	Flowcharts als Basis der statistischen Untersuchung .....	81
2.7.2	Deskriptive Statistik.....	81
2.7.2.1	<i>Statistische Kennwerte .....</i>	<i>81</i>
2.7.2.2	<i>Darstellung und Überprüfung von Zusammenhangshypothesen .....</i>	<i>82</i>
2.7.3	Induktive Statistik .....	84
2.7.3.1	<i>Darstellung und Überprüfung von Unterschiedshypothesen .....</i>	<i>84</i>
2.7.4	Gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen .....	85
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>94</b>
<b>3.1</b>	<b>Klinische Charakteristika der Patienten(unter)gruppen und der Referenzgruppe.....</b>	<b>94</b>
3.1.1	Deskription der basalen Patientendaten vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention sowie der Daten der Referenzgruppe.....	95
3.1.2	Deskription der Patientendaten im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. der Lebensstilintervention.....	101
<b>3.2</b>	<b>Basaler Grundumsatz vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention .....</b>	<b>107</b>
3.2.1	Kleinwuchs.....	107
3.2.1.1	<i>Untersuchung: basaler Grundumsatz und Geschlecht sowie Patientenuntergruppen .....</i>	<i>108</i>
3.2.1.2	<i>Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter .....</i>	<i>110</i>

3.2.1.3	<i>Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Körperhöhe</i>	111
3.2.1.4	<i>Untersuchung: basaler Grundumsatz und basale Magermasse</i>	112
3.2.2	Adipositas	115
3.2.2.1	<i>Untersuchung: basaler Grundumsatz und Geschlecht</i>	115
3.2.2.2	<i>Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter</i>	117
3.2.2.3	<i>Untersuchung: basaler Grundumsatz und basale Magermasse</i>	118
3.2.2.4	<i>Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen BMI</i>	120
3.2.3	Kleinwuchs und Adipositas bzw. Referenzgruppe im Vergleich	121
3.2.3.1	<i>Untersuchung: basaler Grundumsatz und Geschlecht sowie Patientengruppen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen</i>	121
3.2.3.2	<i>Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter</i>	124
3.2.3.3	<i>Untersuchung: basaler Grundumsatz und basale Magermasse</i>	126
<b>3.3</b>	<b>Grundumsatz im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. der Lebensstilintervention</b>	<b>130</b>
3.3.1	Kleinwuchs	130
3.3.1.1	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung im Verlauf</i>	131
3.3.1.2	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und Magermasse-Änderung</i>	136
3.3.2	Adipositas	140
3.3.2.1	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung im Verlauf</i>	140
3.3.2.2	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und Magermasse-Änderung</i>	145
3.3.2.3	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und BMI- bzw. FM-Änderung</i>	151
3.3.3	Kleinwuchs und Adipositas im Vergleich	157
3.3.3.1	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung im Verlauf</i>	157
3.3.3.2	<i>Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und Magermasse-Änderung</i>	163

<b>3.4 Gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen .....</b>	<b>167</b>
3.4.1 Kleinwuchs.....	167
3.4.1.1 <i>Zusammenhang zwischen dem Grundumsatz     und dem Schweregrad des WH-Mangels.....</i>	<i>167</i>
3.4.2 Adipositas .....	174
3.4.2.1 <i>Ermittlung des Grundumsatzes mittels Formeln     - Auswahl der am besten geeigneten Formel.....</i>	<i>174</i>
3.4.2.2 <i>Erstellen von Perzentilenkurven des     Grundumsatzes.....</i>	<i>194</i>
<b>3.5 Besonderheiten des Grundumsatzes in der UTS- Patientenuntergruppe .....</b>	<b>197</b>
3.5.1 Basaler Grundumsatz der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen .....	198
3.5.2 Basaler Grundumsatz der UTS-Patientinnen und der Referenzgruppe der gesunden Mädchen versus Grundumsatz der kleinwüchsigen Patientinnen unter rhGH-Therapie .....	200
3.5.3 Basale Magermasse der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen .....	202
3.5.4 Basaler BMI der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen .....	204
3.5.5 Grundumsatz-Änderung der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen.....	206
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>208</b>
<b>4.1 Patientenkollektive und Referenzgruppe .....</b>	<b>210</b>
<b>4.2 Basaler Grundumsatz vor Interventionsbeginn.....</b>	<b>214</b>
4.2.1 Basaler Grundumsatz und die ihn determinierenden Faktoren bei Kleinwuchs.....	214
4.2.2 Basaler Grundumsatz und seine beeinflussenden Variablen bei Adipositas.....	223
4.2.3 Vergleichende basale Gegenüberstellung von Kleinwuchs und Adipositas bzw. Referenzgruppe .....	228
<b>4.3 Grundumsatz unter Intervention .....</b>	<b>232</b>
4.3.1 Effekte der rhGH-Therapie auf Grundumsatz und Körperzusammensetzung bei Kleinwuchs .....	232

4.3.2	Änderung des Grundumsatzes und der Körperzusammensetzung unter Lebensstilintervention bei Adipositas.....	242
4.3.3	Vergleichende Gegenüberstellung von Kleinwuchs und Adipositas unter Intervention.....	255
<b>4.4</b>	<b>Gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen .....</b>	<b>265</b>
4.4.1	Grundumsatz als Indikator des Schweregrades eines WH-Mangels bei Kleinwuchs .....	265
4.4.2	Berechnung des Grundumsatzes anhand ausgewählter Formeln bei Adipositas.....	270
4.4.3	Erstellen von Perzentilenkurven des Grundumsatzes bei Adipositas.....	278
<b>4.5</b>	<b>Besonderheiten des Grundumsatzes bei UTS .....</b>	<b>281</b>
4.5.1	Basaler Grundumsatz und seine Determinanten bei UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. gesunde Mädchen .....	281
4.5.2	Verhalten des Grundumsatzes unter rhGH-Therapie bei UTS-Patientinnen.....	289
<b>4.6</b>	<b>Schwachpunkte und Fehlermöglichkeiten .....</b>	<b>290</b>
<b>4.7</b>	<b>Schlussfolgerungen und künftige Forschungsdesiderate .....</b>	<b>295</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>298</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>300</b>
<b>7</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b>	<b>321</b>
<b>8</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>323</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>324</b>
9.1	Sekundäre Parameter der Datenerhebung.....	324
9.2	<b>Gruppenspezifische Zusatzuntersuchung bei Adipositas: Ermittlung der am besten geeigneten Formel mithilfe des Auswahlalgorithmus .....</b>	<b>325</b>
9.2.1	Beispielhafte tabellarische Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf Körperhöhe und Körpergewicht (KH-KG) bei adipösen Jungen .....	325
9.2.2	Beispielhafte tabellarische Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf fettfreie Masse und Fettmasse (FFM-FM) bei adipösen Jungen .....	328

<b>10 DANKSAGUNG .....</b>	<b>330</b>
<b>11 CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>331</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Anteile verschiedener Organe am Grundumsatz .....	2
Abb. 2:	Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung .....	16
Abb. 3:	Flowchart: Kleinwuchs.....	59
Abb. 4:	Flowchart: Adipositas .....	60
Abb. 5:	Flowchart: Kleinwuchs und Adipositas im Vergleich .....	61
Abb. 6:	Hypothetische Skizzierung zum Verhalten des GU und der Körperzusammensetzung vor und unter Intervention bei kleinwüchsigen und adipösen Patienten .....	63
Abb. 7:	Übersicht: Patientenkollektiv mit Kleinwuchs .....	71
Abb. 8:	Übersicht: Patientenkollektiv mit Adipositas .....	73
Abb. 9:	Schematische Darstellung der GU-Messung mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube des Bodycomposition-Labors.....	77
Abb. 10:	Schematische Darstellung der Messung der Körperzusammensetzung mittels DXA des Bodycomposition-Labors .....	79
Abb. 11:	Schematische Darstellung eines Boxplots .....	83
Abb. 12:	Formel-Auswahlalgorithmus bei Adipositas.....	90
Abb. 13:	Verteilung der basalen Grundumsatz-Werte bei Vorstellung direkt vor Interventionsbeginn .....	97
Abb. 14:	Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten....	109
Abb. 15:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter der kleinwüchsigen Patienten.....	110
Abb. 16:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Körperhöhe der kleinwüchsigen Patienten .....	111
Abb. 17:	Basale Magermasse in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten....	113
Abb. 18:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Magermasse der kleinwüchsigen Patienten .....	114

Abb. 19:	Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten.....	116
Abb. 20:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter der adipösen Patienten.....	117
Abb. 21:	Basale Magermasse in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten.....	118
Abb. 22:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Magermasse der adipösen Patienten .....	119
Abb. 23:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen BMI der adipösen Patienten.....	120
Abb. 24:	Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientengruppe mit Kleinwuchs oder Adipositas bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen .....	123
Abb. 25:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter der kleinwüchsigen und adipösen Patienten bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen ...	125
Abb. 26:	Basale Magermasse in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientengruppe mit Kleinwuchs oder Adipositas bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen .....	127
Abb. 27:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Magermasse der kleinwüchsigen und adipösen Patienten bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen ...	129
Abb. 28:	Grundumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten.....	131
Abb. 29:	Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten.....	132
Abb. 30:	Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie in Abhängigkeit von dem	

	Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten.....	136
Abb. 31:	Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und Magermasse-Änderung (GU 2 - GU 1 und LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten.....	139
Abb. 32:	Grundumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten .....	141
Abb. 33:	Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht und dem Alter bei adipösen Patienten.....	143
Abb. 34:	Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten .....	145
Abb. 35:	Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und Magermasse-Änderung (GU 2 - GU 1 und LBM 2 - LBM 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention der adipösen Patienten.....	148
Abb. 36:	Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in Abhängigkeit von der Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention bei adipösen Patienten, gruppiert in Gruppe 1: $\Delta$ LBM = (-4,00)–(-0,01) kg und Gruppe 2: $\Delta$ LBM = 0,01–10,00 kg .....	149
Abb. 37:	BMI-Änderung (BMI 2 - BMI 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht und dem Alter bei adipösen Patienten.....	152
Abb. 38:	Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und BMI- Änderung (GU 2 - GU 1 und BMI 2 - BMI 1) in den ersten 4– 12 Monaten unter Lebensstilintervention der adipösen Patienten .....	154

Abb. 39:	Grundumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientengruppe mit Kleinwuchs oder Adipositas .....	158
Abb. 40:	Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie bei kleinwüchsigen Patienten und in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention bei adipösen Patienten.....	159
Abb. 41:	Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie bei kleinwüchsigen Patienten und in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention bei adipösen Patienten.....	163
Abb. 42:	Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und Magermasse-Änderung (GU 2 - GU 1 und LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten und in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention der adipösen Patienten.....	165
Abb. 43:	Grundumsatz-Änderung (GU 3 - GU 1) in Abhängigkeit von dem Grad des Wachstumsansprechens im ersten Therapiejahr unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten aus der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe.....	169
Abb. 44:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen maximalen WH-Spiegel der kleinwüchsigen Patienten aus der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe.....	171
Abb. 45:	Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen maximalen WH-Spiegel der kleinwüchsigen Patienten aus der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe in Abhängigkeit von dem Alter .....	172
Abb. 46:	Absolute Abweichung (Differenz) des mittels Formel errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen Patienten.....	175

Abb. 47:	Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: KH-KG) errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen männlichen Patienten .....	178
Abb. 48:	Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: KH-KG) errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen weiblichen Patienten .....	180
Abb. 49:	Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: FFM-FM) errechneten Grundumsatzes (GU) vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen männlichen Patienten .....	182
Abb. 50:	Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: FFM-FM) errechneten Grundumsatzes (GU) vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen weiblichen Patienten.....	184
Abb. 51:	Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel Müller et al. (1) (Basis: KH-KG) bei adipösen männlichen Patienten .....	188
Abb. 52:	Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel FAO/WHO/UNU (2) (Basis: KH-KG) bei adipösen weiblichen Patienten.....	189
Abb. 53:	Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel Tverskaya et al. (Basis: FFM-FM) bei adipösen männlichen Patienten .....	191
Abb. 54:	Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel Müller et al. (2) (Basis: FFM-FM) bei adipösen weiblichen Patienten.....	193

Abb. 55:	Perzentilenkurven: Darstellung der altersabhängigen Perzentilen des gemessenen basalen Grundumsatzes bei adipösen männlichen Patienten .....	194
Abb. 56:	Perzentilenkurven: Darstellung der altersabhängigen Perzentilen des gemessenen basalen Grundumsatzes bei adipösen weiblichen Patienten.....	195
Abb. 57:	Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen.....	198
Abb. 58:	Basaler Grundumsatz der UTS-Patientinnen und der Referenzgruppe der gesunden Mädchen versus Grundumsatz der kleinwüchsigen Patientinnen unter rhGH-Therapie .....	200
Abb. 59:	Basale Magermasse in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen.....	202
Abb. 60:	Basaler BMI in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen.....	204
Abb. 61:	Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen .....	206

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Ursachen des primären und sekundären Kleinwuchses.....	24
Tabelle 2:	Ursachen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR).....	34
Tabelle 3:	Definition von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen .....	45
Tabelle 4:	Risikofaktoren einer Adipositas .....	46
Tabelle 5:	Ursachen einer sekundären Adipositas.....	47
Tabelle 6:	Übersicht: Untergruppen der Patientengruppe mit Kleinwuchs .....	64
Tabelle 7:	Form und Ätiologie des Wachstumshormonmangels .....	65
Tabelle 8:	Übersicht: Formeln zur Grundumsatz-Berechnung [106] .....	87
Tabelle 9:	Basale anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention.....	96
Tabelle 10:	Basale apparative und laborchemische Daten der Patienten(unter)gruppen vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention.....	99
Tabelle 11:	Anthropometrische und apparative Daten der Referenzgruppe der gesunden Mädchen (N = 20).....	100
Tabelle 12:	Anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen nach 6 Monaten unter rhGH-Therapie bzw. nach 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention .....	102
Tabelle 13:	Anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen nach 12 Monaten unter rhGH-Therapie bzw. nach 12–38 Monaten unter Lebensstilintervention .....	103
Tabelle 14:	Apparative Daten der Patienten(unter)gruppen im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. der Lebensstilintervention .....	106
Tabelle 15:	Fettmasse zu verschiedenen Zeitpunkten der Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten.....	155

Tabelle 16: Übersicht über die am besten geeigneten Formeln mit der Basis: KH-KG und FFM-FM für adipöse Jungen und Mädchen nach Anwendung des Auswahlalgorithmus .....	186
Tabelle 17: Sekundäre Parameter der Datenerhebung .....	324
Tabelle 18: Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf Körperhöhe und Körpergewicht (KH-KG) am Beispiel von adipösen Jungen .....	325
Tabelle 19: Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf fettfreie Masse und Fettmasse (FFM-FM) am Beispiel von adipösen Jungen .....	328

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$\tilde{X}$	Median
–	Bis-Strich
%	Prozent-Zeichen
$\Delta$	Delta, hier mathematisches Zeichen für Differenzen
$\approx$	hier mathematisches Zeichen für „annähernd“
°C	Grad Celsius
$\mu\text{A}$	Mikroampere
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
$\mu\text{Gy}$	Mikrogray
$\mu\text{l}$	Mikroliter
$\mu\text{Sv}$	Mikrosievert
♀	Symbol für weibliches Geschlecht
♂	Symbol für männliches Geschlecht
∅	leere Menge, hier Zeichen für das Wort „kein“
a.p.	anterior-posterior
aBMD	<i>engl. area bone-mineral-density</i> ↔ dt. Flächen-Knochenmineraldichte
ADIP	adipöse Patientengruppe, in der vorliegenden Studie: adipöse Patientengruppe mit Intervention: LI
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
AGA	<i>engl. appropriate for gestational age</i>
ALS	<i>engl. acid-labile subunit</i> ↔ dt. säurelabile Untereinheit
ATP	Adenosintriphosphat
basal	in der vorliegenden Studie: Bezeichnung für den Vorstellungszeitpunkt unmittelbar vor Interventionsbeginn, beispielsweise für die zu diesem Zeitpunkt erhobenen Messdaten

<b>BCM</b>	<i>engl. body cell mass</i> ↔ dt. Körperzellmasse
<b>BIA</b>	Bioelektrische Impedanzanalyse
<b>BM</b>	<i>engl. bone mass</i> ↔ dt. Knochenmasse
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BMR</b>	<i>engl. basal metabolic rate</i> ↔ dt. basale Stoffwechselrate
<b>BZ</b>	Blutzucker
<b>bzgl.</b>	bezüglich
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>Cal.</b>	<i>engl. calibration</i> ↔ dt. Kalibration
<b>cm/cm<sup>2</sup></b>	Zentimeter/Quadratzentimeter
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlenstoffdioxid
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>d</b>	Tag
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>Dr.</b>	Doktor, akademischer Grad
<b>dt.</b>	deutsch
<b>DXA</b>	<i>engl. dual x-ray absorptiometry</i> ↔ dt. Dual X-ray Absorptiometrie
<b>eÄ</b>	energetisches Äquivalent, Synonym: kalorisches Äquivalent
<b>EAT</b>	<i>engl. exercise activity thermogenesis</i> ↔ dt. Energieumsatz bei strukturierter körperlicher Arbeit
<b>ECM</b>	<i>engl. extracellular mass</i> ↔ dt. extrazelluläre Masse
<b>ECW</b>	<i>engl. extracellular water</i> ↔ dt. extrazelluläres Wasser
<b>EE</b>	<i>engl. energy expenditure</i> ↔ dt. Energieumsatz
<b>engl.</b>	englisch
<b>etc.</b>	et cetera
<b>F.</b>	Formel
<b>FAO</b>	<i>engl. Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
<b>FFM</b>	<i>engl. fat free mass</i> ↔ dt. fettfreie Masse
<b>FM</b>	<i>engl. fat mass</i> ↔ dt. Fettmasse

<b>ft3</b>	freies T3 = freies Trijodthyronin
<b>ft4</b>	freies T4 = freies Tetrajodthyronin
<b>g</b>	Gramm
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>gGT</b>	Gamma-Glutamyltranspeptidase
<b>GH</b>	<i>engl. growth hormone</i> ↔ dt. Wachstumshormon = Somatotropin = somatotropes Hormon (STH)
<b>GHD</b>	<i>engl. growth hormone deficiency</i> ↔ dt. Wachstumshormonmangel, in der vorliegenden Studie: kleinwüchsige Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel
<b>GHRH</b>	<i>engl. growth hormone releasing hormone</i> ↔ dt. Wachstumshormon-Releasing-Hormon = Somatoliberin ↔ <i>engl. somatotropin releasing factor</i>
<b>GHRIF</b>	<i>engl. growth hormone release inhibiting factor</i> ↔ dt. Wachstumshormon-Release-Inhibiting-Hormon = Somatostatin ↔ <i>engl. somatotropin release inhibiting factor</i>
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>GU</b>	Grundumsatz
<b>Gy</b>	Gray
<b>h</b>	Stunde
<b>H<sub>0</sub></b>	Nullhypothese
<b>H<sub>1</sub></b>	Alternativhypothese
<b>HbA1c</b>	glykiertes Hämoglobin
<b>HDL</b>	<i>engl. high density lipoprotein</i> ↔ dt. Lipoprotein hoher Dichte
<b>HELLP</b>	<i>engl. hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i> ↔ dt. Hämolyse, Erhöhung der Leberenzyme, Thrombozytopenie
<b>HT</b>	<i>engl. height</i> ↔ dt. Körperhöhe
<b>i.v.</b>	intravenös

<b>ICP</b>	<i>engl. infancy, childhood and puberty</i> ↔ dt. Säuglingsalter, Kindheit und Pubertät
<b>ICW</b>	<i>engl. intracellular water</i> ↔ dt. intrazelluläres Wasser
<b>IGFBP-3</b>	<i>engl. insulin-like growth factor-binding protein-3</i> ↔ dt. Bindungsprotein 3 des insulinähnlichen Wachstumsfaktors
<b>IGF-I/-II</b>	<i>engl. insulin-like growth factor-I/-II</i> ↔ dt. insulinähnliche Wachstumsfaktoren I bzw. II
<b>inkl.</b>	inklusive
<b>IQR</b>	<i>engl. Inter-Quartile-Range</i> ↔ dt. Interquartilenabstand
<b>IU</b>	<i>engl. international unit</i> ↔ dt. internationale Einheit
<b>IUGR</b>	<i>engl. intrauterine growth retardation/restriction</i> ↔ dt. intrauterine Wachstumsretardierung/-restriktion
<b>JAK</b>	Januskinase
<b>kcal</b>	Kilokalorie
<b>keV</b>	Kiloelektronenvolt
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KH</b>	Körperhöhe
<b>kHz</b>	Kilohertz
<b>KiGGS</b>	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
<b>KIGS</b>	<i>engl. Kabi International Growth Study</i>
<b>kJ</b>	Kilojoule
<b>KL</b>	Körperlänge
<b>KMI</b>	Körpermassenindex
<b>KOF</b>	Körperoberfläche
<b>l</b>	Liter
<b>LBM</b>	<i>engl. lean body mass</i> ↔ dt. Magermasse
<b>LDL</b>	<i>engl. low density lipoprotein</i> ↔ dt. Lipoprotein niederer Dichte
<b>LI</b>	Lebensstilintervention

<b>LJ.</b>	Lebensjahr
<b>LMS</b>	L = Schiefe, M = Median, S = Variationskoeffizient
<b>ln</b>	natürlicher Logarithmus
<b>m/m<sup>2</sup></b>	Meter/Quadratmeter
<b>max.</b>	maximal
<b>Max.</b>	Maximum
<b>MF-BIA</b>	<i>engl. multi-frequency BIA</i> ↔ dt. Multifrequenz-BIA
<b>mg</b>	Milligramm
<b>min</b>	Minuten
<b>Min.</b>	Minimum
<b>MJ</b>	Megajoule
<b>ml</b>	Milliliter
<b>MPH</b>	<i>engl. midparental height</i> ↔ dt. mittlere Elterngröße
<b>MRS</b>	Magnetresonanzspektroskopie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>N</b>	Größe der Grundgesamtheit (Kollektiv/Population)
<b>n</b>	Anzahl der Merkmalsausprägungen bzw. Größe der Stichprobe
<b>NCGS</b>	<i>engl. National Cooperative Growth Study</i>
<b>NEAT</b>	<i>engl. non-exercise activity thermogenesis</i> ↔ dt. Energieumsatz bei nicht strukturierter, spontaner körperlicher Aktivität
<b>ng</b>	Nanogramm
<b>NV</b>	Normalverteilung
<b>o.g.</b>	oben genannt
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>oGTT</b>	oraler Glukosetoleranz-Test
<b>p</b>	p-Wert
<b>P</b>	Perzentile
<b>p.o.</b>	per os
<b>Pat.</b>	Patienten
<b>PD</b>	Privatdozent, akademischer Grad

<b>pGHD</b>	<i>engl. partial growth hormone deficiency</i> ↔ dt. partieller Wachstumshormonmangel, in der vorliegenden Studie: kleinwüchsige Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel
<b>pHV</b>	<i>engl. predicted height velocity</i> ↔ dt. vorhergesagte Wachstumsgeschwindigkeit = Wachstumsprädiktion
<b>PPAR</b>	<i>engl. peroxisome proliferator-activated receptor</i>
<b>pQCT</b>	periphere quantitative Computertomografie
<b>Prof.</b>	Professor
<b>R</b>	<i>engl. resistance</i> ↔ dt. Widerstand, in der vorliegenden Studie: Gesamtkörperwiderstand, siehe Kap. 1.2.3
<b>REE</b>	<i>engl. resting energy expenditure</i> ↔ dt. Ruheenergieumsatz
<b>RG</b>	Referenzgruppe, in der vorliegenden Studie: Referenzgruppe der gesunden Mädchen
<b>rhGH</b>	<i>engl. recombinant human growth hormone</i> ↔ dt. rekombinantes humanes Wachstumshormon
<b>RIA</b>	Radioimmunassay
<b>RMSE</b>	<i>engl. root mean squared prediction error</i> ↔ dt. mittleres Quadrat des Vorhersagefehlers
<b>RQ</b>	respiratorischer Quotient
<b>r<sub>s</sub></b>	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient
<b>s.u.</b>	siehe unten
<b>SD</b>	<i>engl. standard deviation</i> ↔ dt. Standardabweichung
<b>SDS</b>	<i>engl. standard deviation score</i>
<b>SF-BIA</b>	<i>engl. single frequency BIA</i> ↔ dt. Einzelfrequenz-BIA
<b>SGA</b>	<i>engl. small for gestational age</i> , in der vorliegenden Studie: kleinwüchsige Patientenuntergruppe mit small for gestational age
<b>SHOX</b>	<i>engl. short stature homeobox gene</i>
<b>sog.</b>	so genannt
<b>SR</b>	<i>engl. studentized residual</i>

<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>ST</b>	<i>engl. soft tissue</i> ↔ dt. Weichteilgewebe
<b>STPD</b>	<i>engl. standard, temperatur, pressure, dry</i>
<b>T3</b>	Trijodthyronin
<b>T4</b>	Tetraiodthyronin
<b>TBW</b>	<i>engl. total body water</i> ↔ dt. Gesamtkörperwasser
<b>TEE</b>	<i>engl. thermic effect of exercise</i> ↔ dt. arbeitsinduzierter Energieumsatz
<b>TEF</b>	<i>engl. thermic effect of food</i> ↔ dt. nahrungsinduzierter Energieumsatz
<b>TORCH</b>	Toxoplasma, other agents (Coxsackie-Viren, Treponema pallidum, Human Immunodeficiency Virus, Varizella-Zoster-Virus, Parvovirus B19, Listeriose), Rötelnvirus, Cytomegalievirus, Herpes simplex-Virus
<b>TRH</b>	Thyrotropin-releasing-Hormon
<b>TSH</b>	Thyreoida-stimulierendes Hormon
<b>u.a.</b>	unter Anderem
<b>UNU</b>	<i>engl. United Nations University</i>
<b>UTS</b>	Ullrich-Turner-Syndrom, in der vorliegenden Studie: kleinwüchsige Patientenuntergruppe mit Ullrich-Turner-Syndrom
<b>V.a.</b>	Verdacht auf
<b>v.a.</b>	vor allem
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidabgabe
<b>VO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffaufnahme
<b>Vol%</b>	Volumenprozent
<b>vs.</b>	versus
<b>WH</b>	Wachstumshormon = Somatotropin = somatotropes Hormon (STH)
<b>WH-Patientengruppe</b>	in der vorliegenden Studie: kleinwüchsige Patientengruppe mit Intervention: rhGH-Therapie
<b>WHO</b>	<i>engl. World Health Organization</i>

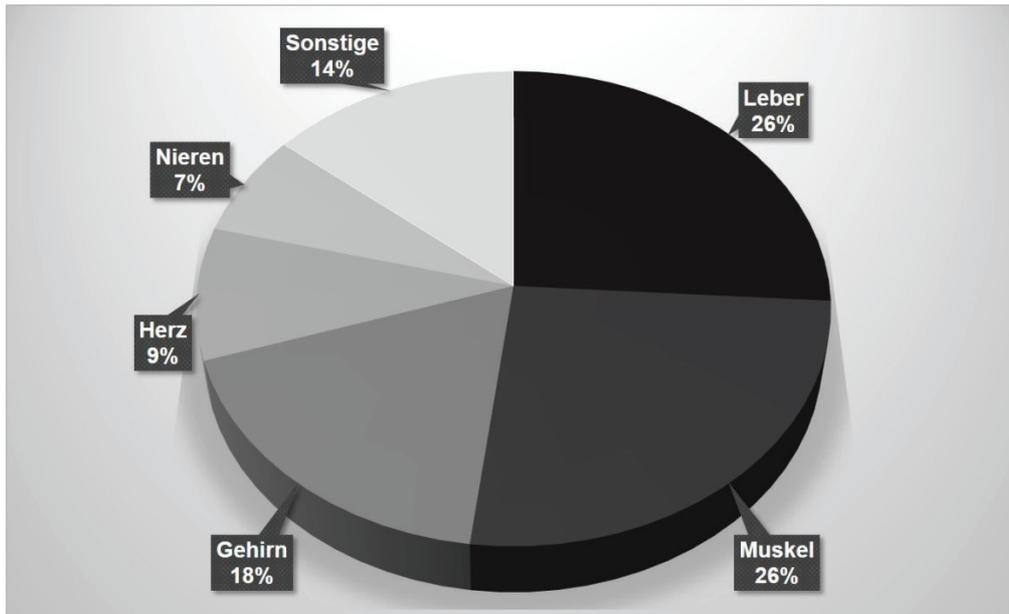
<b>WHP</b>	WH-Patienten, in der vorliegenden Studie: kleinwüchsige Patientengruppe mit Intervention: rhGH-Therapie
<b>Wt</b>	<i>engl. weight</i> ↔ dt. Körpergewicht
<b>X<sub>25%</sub></b>	25%-Quantil
<b>X<sub>75%</sub></b>	75%-Quantil
<b>X<sub>c</sub></b>	<i>engl. reactance</i> ↔ dt. Reaktanz, in der vorliegenden Studie: Widerstand, den ein Kondensator dem Wechselstrom entgegensetzt, siehe Kap. 1.2.3
<b>Z</b>	Impedanz, in der vorliegenden Studie: $Z = R + X_c$ , siehe Kap. 1.2.3
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>Z.n.</b>	Zustand nach
<b>Zusatz 1</b>	basaler Parameter vor Interventionsbeginn
<b>(z. B: GU 1)</b>	
<b>Zusatz 2</b>	Parameter zum 1. Kontrolltermin nach 6 (WHP) & bzw. 4–12 (ADIP) Monaten unter Intervention
<b>(z. B: GU 2)</b>	
<b>Zusatz 3</b>	Parameter zum 2. Kontrolltermin nach 12 (WHP) & bzw. 12–38 (ADIP) Monaten unter Intervention
<b>(z. B: GU 3)</b>	

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Grundumsatz

#### 1.1.1 Definition und Entstehung

Der **Grundumsatz (GU)**, auch basale Stoffwechselrate genannt (*engl. basal metabolic rate, BMR*), wird als morgendlicher Ruheumsatz bei Nüchternheit und Indifferenztemperatur definiert [141; 177]. Es handelt sich um den größten Energieanteil des täglichen Gesamtenergieumsatzes des Körpers, der dazu dient, alle in Ruhe und postabsorptiv ablaufenden, lebensnotwendigen Prozesse aufrechtzuerhalten [38; 179]. So bedarf es im ruhenden Organismus dem GU, um beispielsweise metabolische Funktionen wie u.a. die des Intermediärstoffwechsels und die Körpertemperatur zu stabilisieren, Elektrolytgradienten und die Arbeit des kardiovaskulären bzw. pulmonalen Systems zu unterhalten sowie das Zentrale Nervensystem und weitere biochemische Reaktionen energetisch zu versorgen [38; 179]. Metabolisch besonders aktive Organe wie Gehirn, Leber, Niere und Herz tragen zu über 50% zum GU bei, obwohl diese nur 5–6% des Körpergewichtes umfassen [38]. In Relation zu der Organmasse ist ihr GU 15- bis 40-fach größer als der des ruhenden Skelettmuskels und 50- bis 100-mal höher als der des Fettgewebes [38; 177]. Auch die Skelettmuskulatur nimmt aufgrund ihrer vergleichsweise großen Masse einen hohen Anteil am GU ein [38; 177]. Die prozentualen Anteile verschiedener Organe am GU sind **Abb. 1** zu entnehmen [38; 177].



**Abb. 1:** Anteile verschiedener Organe am Grundumsatz  
Den größten Anteil nehmen Skelettmuskulatur, Leber und Gehirn ein.  
Modifizierte Grafik nach [38; 177].

Der GU unterliegt je nach Tageszeit, Arbeitsintensität, Nahrungsaufnahme und Umgebungstemperatur einer großen Variabilität. Zur besseren Vergleichbarkeit spricht man von dem GU bei Erfüllen von vier definierten Standardbedingungen [113; 141; 164; 177]:

1. Die Messung findet morgens nach ausreichendem Schlaf statt.
2. Die Messung erfolgt im Liegen unter entspannten, stressfreien Bedingungen, d.h. bei kompletter körperlicher und geistiger Ruhe.
3. Der Patient ist nüchtern (nach etwa 8–12-stündiger Nahrungskarenz) und befindet sich somit in einer postabsorptiven Phase.
4. Die Messung wird in thermoneutraler Umgebung bei Indifferenztemperatur (Behaglichkeitstemperatur von etwa 27–31 °C, unbekleidet) und bei normaler Körpertemperatur durchgeführt.

Unter diesen standardisierten Messbedingungen zeigen sich maximale Schwankungen des GU von etwa 2% [164]. Der GU wird in der Standardeinheit Kilokalorie (kcal) oder Kilojoule (kJ) pro 24 Stunden (pro Tag) angegeben (Umrechnung: 1 kcal = 4,184 kJ und 1 kJ = 0,239 kcal) [113; 164; 177]. Physikalisch betrachtet

handelt es sich um Arbeit pro Zeit (Joule pro Tag) und somit um Leistung mit der Einheit Watt [113; 164; 177]. Der GU eines jungen Menschen beträgt etwa 1700 kcal/d  $\approx$  7000 kJ/d  $\approx$  85 W [113; 164; 177].

Von der Begrifflichkeit des GU muss diejenige des **Ruheenergieumsatzes** (*engl. resting energy expenditure, REE*) differenziert werden [38; 113; 141; 164]. Da es in der Praxis teils schwierig ist all die o.g., streng vorgeschriebenen Bedingungen der GU-Messung zu erfüllen, wird oft der REE angegeben bei dessen Messung nicht alle vier Standardbedingungen einzuhalten sind [38; 113; 141; 164]. Der REE liegt in ca. 5–15% der Fälle über dem GU [38; 113; 141; 164]. In der vorliegenden Arbeit war das Bestreben sehr groß die genannten Voraussetzungen für eine exakte GU-Bestimmung möglichst präzise einzuhalten, so dass im Nachfolgenden stets von dem GU gesprochen wird, auch wenn dessen korrekte Ermittlung unter Klinikbedingungen bei Kindern und Jugendlichen erschwert ist.

Der GU macht mit etwa 60–75% den größten Anteil des **täglichen Gesamtenergieumsatzes** aus [38; 141; 164]. Dieser tägliche bzw. **24-h-Energieumsatz** (24-h-EE, *engl. energy expenditure*) ist die Summe aus [38; 141; 164]:

1. **Grundumsatz** (GU) bzw. Ruheenergieumsatz (REE)
2. **nahrungsinduzierter Energieumsatz** (*engl. thermic effect of food, TEF*)
  - umfasst etwa 5–10% des täglichen Energieumsatzes
  - ist definiert als die Energiemenge für die Nahrungsaufnahme, Verdauung, Resorption und Speicherung
  - zählt zu dem Erhaltungsbedarf für u.a. die Organregeneration
3. **arbeitsinduzierter Energieumsatz** (*engl. thermic effect of exercise, TEE*)
  - erklärt 20–30% des täglichen Energieumsatzes
  - entspricht der Energie für körperliche Arbeiten
  - kann in Energieumsatz bei strukturierter körperlicher Arbeit (*engl. exercise activity thermogenesis, EAT*) und bei nicht strukturierter, spontaner körperlicher Aktivität (*engl. non-exercise activity thermogenesis, NEAT*) untergliedert werden
  - ist Bestandteil des Leistungsbedarfs für u.a. Syntheseleistungen

## 1.1.2 Messmethoden

Gemäß dem ersten Gesetz der Thermodynamik wird in einem geschlossenen System weder Energie erzeugt noch vernichtet [148; 164]. Für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpers muss ständig die aus dem oxidativen Stoffwechsel entsprungene Energie aufgebracht und in ihrer Form verändert werden [148; 164]. So wird die beim Abbau von Nährstoffen im Stoffwechsel freigesetzte Energie zu einem kleinen Anteil zur Bildung von energiereichen Verbindungen (wie v.a. ATP) eingesetzt [177]. Der größere Anteil der freigesetzten Energie, der nicht mehr in eine andere Energieform umgewandelt werden kann, erscheint als Wärme [164]. Auf der Ermittlung dieser bei der Verbrennung von Nährstoffen gebildeten Wärmemenge basiert die Methodik der Kalorimetrie zur Bestimmung des Energieumsatzes und hierunter des GU [38; 177]. Man unterscheidet zwei verschiedene Arten der Kalorimetrie [38]: Die direkte Kalorimetrie misst direkt die Wärmeabgabe [38]. Die indirekte Kalorimetrie ermittelt den Energieumsatz indirekt anhand des Sauerstoffverbrauches als Maß für die Wärmeproduktion [38].

### 1.1.2.1 Direkte Kalorimetrie

Mithilfe der direkten Kalorimetrie erfolgt die Messung der Wärmeabgabe von Zellen, Geweben sowie Gesamtkörpern in Form von Strahlung, Leitung und Konvektion innerhalb einer geschlossenen Kammer, dem sog. Kalorimeter [38; 148]. Diese Methode geht auf die von Antoine Laurent Lavoisier und Simon Laplace im Jahre 1783 praktizierten Tierversuche zurück [25; 67; 100; 177]. Sie setzten Ratten und Meerschweinchen in eine thermisch isolierte, von einem doppelten Eismantel umgebene Kammer, um über die Messung des gebildeten Schmelzwassers die abgegebene Wärmemenge zu errechnen [25; 67; 100; 177]. Heutzutage leiten moderne direkte Kalorimeter die Wärme über Luft- oder Wasserströme ab, wobei die Wärmeabgabe aus Flussgeschwindigkeit und Temperaturdifferenz errechnet wird [164]. Die Wärmeabgabe kann aber auch ausschließlich anhand der Temperaturdifferenz bzw. -gradienten zwischen Innen- und Außenwand der Messkammer durch sog. Gradient-layer-Kalorimeter berechnet werden [164]. Nachteile der direkten Kalorimetrie sind der hohe Kostenaufwand in der

Geräteanschaffung, die lange Messdauer über mindestens 24 Stunden und die nur mit Verzögerung zu erfassenden, kurzfristigen Änderungen in der Wärmeproduktion [148; 164]. Von Vorteil sind ihre unter optimalen Bedingungen hervorragende Richtigkeit und Präzision mit  $\pm 1\text{--}2\%$  [164].

### 1.1.2.2 Indirekte Kalorimetrie

Die Methode der indirekten Kalorimetrie erfasst den Energieumsatz und somit den GU nicht über die bei der Nahrungsverbrennung freigesetzten Wärme, sondern indirekt über die dabei verbrauchte Sauerstoffmenge [38]. Das Prinzip der heutzutage zur Anwendung kommenden indirekten Kalorimetrie geht auf eine ebenfalls von Lavoisier und Laplace entwickelte Versuchsanordnung zurück, die aus einer umgekehrten, über ein Quecksilberbad gehaltenen Glasglocke mit zuzuführenden und abführenden Rohren bestand [25; 67]. Mithilfe dieses Messaufbaus wurde Frischluft zugeführt und das von dem in der Glasglocke befindlichen Tier produzierte Kohlendioxid über die ausgeatmete Luft abgeleitet [67]. Sie wiesen nach, dass der ermittelte Sauerstoffverbrauch und die gemessene Kohlendioxidproduktion eng mit der Wärmeproduktion korrelieren [25; 67]. Da der Sauerstoffverbrauch nahezu vollständig die Oxidation von Nährstoffen in aerob lebenden Spezies widerspiegelt, kann dieser als Maß für die Wärmeproduktion betrachtet werden [38]. So werden beispielsweise bei der Verbrennung von 1 mol Glukose (180 g) gemäß der Reaktionsgleichung ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} + 2868 \text{ kJ}$ ) 6 Mol Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) verbraucht, was bei einem Molvolumen von 22,4 l etwa 134,4 l beträgt [38; 113]. Aus der freigesetzten Energiemenge von 2868 kJ entstehen 30–32 mol ATP mit insgesamt etwa 1488 kJ [113]. Der restliche Anteil der Energie geht als Wärme verloren [113].

Das Verhältnis aus der bei der Nährstoffverbrennung erfolgten Kohlendioxidabgabe ( $\text{VCO}_2$ ) und  $\text{O}_2$ -Aufnahme ( $\text{VO}_2$ ) wird als **respiratorischer Quotient** ( $\text{RQ} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$ ) bezeichnet und ermöglicht Aussagen zu den jeweils anteilig verbrannten Substanzklassen der Nahrung [148; 177]. Der RQ von Glukose beträgt 1,0, was bedeutet, dass genauso viel  $\text{O}_2$  gebildet wird wie  $\text{CO}_2$  abgegeben wird

[38; 177]. Bei der Verbrennung von Fetten ist der RQ durch den größeren Sauerstoffverbrauch mit 0,7 niedriger und bei der Eiweißverwertung mit 0,81 dazwischenliegend [38; 177]. Der mitteleuropäische RQ liegt im Durchschnitt bei 0,82 [38; 177]. Ein RQ >1,0 oder <0,7 macht Messfehler oder eine Imbalance in der Nahrungszusammensetzung wahrscheinlich [237]. Anhand des RQ kann mittels Tabellen oder über die nachfolgende Formel das entsprechende **energetische Äquivalent** (eÄ, *Synonym: kalorisches Äquivalent*) ermittelt werden [27; 177].

$$e\ddot{A} = 16,1 + (5 \times RQ)$$

eÄ: energetisches Äquivalent in kJ/l O<sub>2</sub>  
RQ: respiratorischer Quotient

Das eÄ beschreibt die Energiemenge, die mit dem Verbrauch von einem Liter O<sub>2</sub> gewonnen werden kann und ist von der Zusammensetzung der verbrannten Nahrung abhängig [177]. Bei der ausschließlichen Glukose-Verbrennung werden 21,0 kJ/l O<sub>2</sub> erzeugt [177]. Das eÄ bei der Verbrennung von Fetten beträgt 19,6 kJ/l O<sub>2</sub> und von Eiweiß 18,8 kJ/l O<sub>2</sub> [177]. Bei europäischer Mischkost lässt sich durchschnittlich eine Energiemenge von 20 kJ/l O<sub>2</sub> (= 4,8 kcal/l O<sub>2</sub>) gewinnen [38; 177]. Mithilfe dieses Durchschnittswertes des eÄ kann der GU aus der VO<sub>2</sub> im Ruhezustand wie folgt berechnet werden [38; 177]:

$$GU = e\ddot{A} \times VO_2 \times 1440$$

GU: Grundumsatz in kJ/d  
eÄ: energetisches Äquivalent in kJ/l O<sub>2</sub>  
VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme/Zeit in l/min

Die heutzutage zur Anwendung kommenden indirekten Kalorimeter messen mithilfe eines Spirometers den Gasaustausch pro Zeit, das bedeutet den Sauerstoffverbrauch anhand der VO<sub>2</sub> und die Kohlendioxidproduktion in Form der VCO<sub>2</sub> [164; 177]. Der RQ und der GU bzw. REE werden anschließend mittels dieser gemessenen Parameter errechnet [148; 237]. Hierfür kommt meist die Formel

nach Weir zur Anwendung, wie auch in dem eingesetzten Kalorimetrie-Messgerät Vmax EnCore 229 der vorliegenden Arbeit [148]. Diese lautet [164; 208; 255]:

$$\text{REE} = (3,941 \times \text{VO}_2 \times 1440) + (1,106 \times \text{VCO}_2 \times 1440)$$

*REE*: Ruheenergieumsatz in kcal/d  
*VO<sub>2</sub>*: Sauerstoffaufnahme/Zeit in l/min  
*VCO<sub>2</sub>*: Kohlendioxidabgabe/Zeit in l/min

In der kalorimetrischen Untersuchung können die Gasaustauschvariablen entweder über ein Mundstück, eine Atemmaske, eine Atemhaube (*engl. ventilated hood*) oder in einer Respirationskammer ermittelt werden [164]. Die Atemhaube wird heute, wie in der vorliegenden Studie, bevorzugt eingesetzt (siehe Kap. 2.6.1) [164]. Des Weiteren werden hinsichtlich der Art des Flusses von Ein- und Ausatemluft das geschlossene von dem offenen spirometrischen System unterschieden [177].

In einem **geschlossenen spirometrischen System** wird eine definierte O<sub>2</sub>-Menge eines Spirometers in einer bestimmten Zeit eingeatmet und daraus die VO<sub>2</sub> pro Zeit ermittelt [148; 177]. Ein Spirogramm veranschaulicht dies grafisch [177]. Das abgegebene CO<sub>2</sub> wird durch einen Atemkalk absorbiert und bei dieser Vorgehensweise nicht gemessen [177]. Es handelt sich um ein in sich geschlossenes Flusssystem von Ein- und Ausatemluft [148]. Von Vorteil ist, dass der inspiratorische Fluss direkt gemessen wird und nicht beispielsweise anhand der Haldane-Transformation kalkuliert wird [148]. Denn diese kann bei hohen inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktionen, wie sie bei beatmeten, intensivpflichtigen Patienten vorliegen können, sehr ungenau sein [148; 237]. Nachteile sind, dass der Atemwegswiderstand und die Atemarbeit vergrößert sind und somit die Einatemzeit verlängert ist [148]. Zudem können Messfehler bei Änderungen im Lungenvolumen auftreten [148].

Bei dem **offenen spirometrischen System** werden Ein- und Ausatemluft getrennt [177]. Die Umgebungsluft wird zugeführt und eingeatmet [177]. Die Ausatemluft wird gesammelt, das Gasvolumen oder der Fluss werden bestimmt sowie

die in- und expiratorische O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Fraktion [177; 237]. Die VO<sub>2</sub> errechnet sich aus der Differenz von inspiratorischer O<sub>2</sub>-Fraktion multipliziert mit dem inspiratorischen Fluss und expiratorischer O<sub>2</sub>-Fraktion multipliziert mit dem expiratorischen Fluss [241]. Die VCO<sub>2</sub> ergibt sich aus selbiger Subtraktion unter Einsetzen des Wertes der CO<sub>2</sub>-Fraktion [241]. Somit müssen der inspiratorische und expiratorische Fluss ermittelt werden [237]. Gebräuchlicher ist es, einen Fluss zu eruieren und den anderen mithilfe der Haldan'schen Transformation zu berechnen [237]. Vorausgesetzt wird hierbei, dass lediglich O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> in der Lunge ausgetauscht werden und andere Atemgase (außer Wasserdampf) als inerte Gase (wie u.a. Stickstoff) das gleiche Volumen im in- und expiratorischen Gas haben und somit während des Respirationsprozesses nicht verändert werden [237; 241]. Mittels dieser sich im in- und expiratorischen Fluss nicht verändernden Atemgase, kann der jeweilige nicht gemessene Fluss errechnet werden [241]. Die Haldane-Transformation sollte nur bis zu der Obergrenze der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion von 0,6–0,7 Anwendung finden [148]. Ein Beispiel eines offenen spirometrischen Systems ist die indirekte Kalorimetrie mit Atemhaube [164]. Diese erlaubt eine kontinuierliche Messung über maximal sechs Stunden mit einem Fluss von etwa 40 l/min [164]. Eine Eichung des Messgerätes mit Eichgasen muss vor und nach jeder Messung erfolgen [164]. Der Fluss wird durch Ethanol-Verbrennung geprüft [164]. Die intraindividuelle Schwankung liegt bei <5% [164]. Von Vorteil ist die vielseitige Einsetzbarkeit unter verschiedensten klinischen Bedingungen bei spontan atmenden sowie beatmeten Patienten [148]. Außerdem erhöht dieses System die Atemarbeit nicht [148]. Probleme bei der kontinuierlichen Messung des Atemflusses können Einflüsse durch Luftfeuchtigkeit, Änderungen der Gaszusammensetzung, anfallendes Sekret und dynamische Flussantwort der Sensoren sein [237]. Weitere Messfehler treten bei Störungen in der Kalibrierung oder Zusammensetzung der CO<sub>2</sub>-Eichgase sowie bei fehlender Linearität in der CO<sub>2</sub>-Analyse auf [164].

### 1.1.2.3 Störfaktoren

Im Rahmen der GU-Ermittlung über die indirekte Kalorimetrie sind die in Kap. 1.1.1 erläuterten Messvoraussetzungen so exakt wie möglich einzuhalten [177]. Eine Messung des Energieumsatzes am Vormittag (zwischen 11 Uhr und 12 Uhr) kann zu falsch hohen Werten führen, da der 24-h-Energieumsatz und hierunter der GU im Zuge ihrer tageszyklischen Schwankungen zu dieser Tageszeit ihr Maximum erreichen [38; 177]. Der minimale Wert liegt in der Nacht und am frühen Morgen (zwischen 23 Uhr und ca. 10 Uhr) vor, weshalb der GU morgens gemessen werden sollte [38; 177]. Zudem kann es zu nicht realitätsgetreuen Ergebnissen kommen, wenn der GU am nicht nüchternen Patienten erhoben wird, denn auch Verdauungsvorgänge und Stoffwechselprozesse benötigen Energie [177]. Dies wird insbesondere nach eiweißreicher Kost deutlich, bei der eine ausreichende Karenzzeit von bis zu 18 Stunden eingehalten werden muss [177]. Außerdem sollte sich der Patient in einem völligen Ruhezustand befinden, da jegliche muskuläre Arbeit, sei es mit dem Kopf oder mit einzelnen Muskelgruppen, sowie Stress bzw. Aufregung den GU erhöhen [177; 237]. Die zirkadiane Rhythmik der Körpertemperatur und die Indifferenztemperatur der Messumgebung sind ebenso zu beachten [164; 177]. Denn größere Wärme steigert die Kreislauf-tätigkeit und das Frieren erhöht den muskulären Energieumsatz [177].

Auch bei der Bestimmung und Interpretation des RQ existieren Fehlerquellen. Bei überwiegender Kohlenhydratzufuhr nimmt der RQ größere Werte an, da die Kohlenhydrate vorwiegend zu Fetten umgebaut werden, die weniger O<sub>2</sub> enthalten [177]. Dadurch wird O<sub>2</sub> freigesetzt und die VO<sub>2</sub> sinkt, was zu einem größeren RQ führt [177]. Bei diätetischen Maßnahmen erhöht sich die VO<sub>2</sub>, wodurch der RQ kleiner ausfällt [177]. Ein bis auf 0,6 erniedrigter RQ kann bei schlecht eingestellten Diabetikern beobachtet werden, da hierbei die Glukoseverwertung sowie der Eiweißabbau eingeschränkt sind und folglich mehr Fettsäuren verwertet werden, was einer größeren O<sub>2</sub>-Menge bedarf [177]. Weitere Fehler entstehen bei Änderungen des Atemmusters während der Messung [237]. Eine Hyperventilation, sei es bei psychischer Belastung, künstlicher Beatmung oder zur Kompensation einer metabolischen Azidose, kann durch die vermehrte CO<sub>2</sub>-Abatmung zu einem erhöhten RQ (in der Anfangsphase auf bis zu 1,4) führen [177; 237].

Eine Hypoventilation vermindert den RQ [177; 237]. Auch eine O<sub>2</sub>-Schuld bewirkt einen hohen RQ, der sich aber nach deren Ausgleich wieder reduziert [237].

### 1.1.3 Berechnung mithilfe von Nahrungsformeln

Die Ermittlung des GU bzw. REE kann nicht nur mittels Messung erfolgen, sondern auch durch Schätzung anhand von Formeln [125]. Schon seit etwa 100 Jahren wurden zahlreiche Formeln entwickelt [164]. Man unterscheidet Formeln zur Vorhersage des GU, die auf auxologischen Variablen beruhen von Formeln, die auf Parametern der Körperzusammensetzung basieren [164].

Die klassischen Formeln beinhalten **auxologische Variablen** wie Geschlecht, Alter, Körperhöhe (KH), Körpergewicht (KG) bzw. Körperoberfläche (KÖF) [164]. Die Bezugsgröße der KÖF stand zu Beginn bei einigen Autoren wie u.a. bei Aub u. Dubois, Boothy, Fleish, Quenouille und Robertson and Reid im Vordergrund [164]. Andere Formeln von beispielsweise Harris und Benedict, Schofield, Owen sowie Mifflin legen den Fokus bei der GU-Berechnung auf das KG [164]. J. Arthur Harris und Francis G. Benedict machten es sich im Rahmen einer biometrischen Studie zur Aufgabe die den GU determinierenden Faktoren anhand eines Kollektives, bestehend aus 136 Männern, 103 Frauen und 94 neugeborenen Kindern, zu analysieren [97]. Anhand der gewonnenen Determinanten stellten sie im Jahre 1918 die prädiktive Harris-Benedict-Gleichung auf, die bis heute die bekannteste und eine weit verbreitete Formel zur Berechnung des GU ist [97; 125; 164]. Diese lautet wie folgt [97]:

$$\text{REE } \sigma = 66,4730 + 13,7516 \times \text{Wt} + 5,0033 \times \text{HT} - 6,7550 \times \text{Age}$$

$$\text{REE } \varphi = 655,0955 + 9,5634 \times \text{Wt} + 1,8496 \times \text{HT} - 4,6756 \times \text{Age}$$

$\sigma$ : Symbol für männliches Geschlecht  
 $\varphi$ : Symbol für weibliches Geschlecht  
*REE*: Ruheenergieumsatz in kcal/d  
*Wt*: Weight/Körpergewicht in kg  
*HT*: Height/Körperhöhe in cm  
*Age*: Alter in Jahre

Eine Studie von Firouzbakhsh et al. konnte 1993 die Verwertbarkeit dieser Formel auch bei Kindern bestätigen [62]. Methodische Schwachpunkte sind, dass sie auf Grundlage von Daten eines kleinen Kollektivs überwiegend junger Probanden unterschiedlichster Konstitutionen formuliert wurde, eine bestehende Adipositas nicht berücksichtigt, nicht adäquat genug das sehr junge und hohe Alter repräsentiert und einen systematischen Fehler von 5%–15% aufweist [68; 125]. Zudem umfasst sie eine über 100-jährige Zeitspanne, in der die Gesellschaft zunehmend älter, größer und inhomogener bzgl. ihrer ethnischen Zusammensetzung geworden ist [68; 125]. Dennoch erwies sich die Harris-Benedict-Formel hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft als nicht signifikant schlechter verglichen mit neueren, an einem größeren Probandenumfang entwickelter Formeln [125]. Dadurch gilt sie auch heute noch als Richtlinie in der Ernährungsmedizin [125]. So wurde von dem in der vorliegenden Studie zur Anwendung gekommenen indirekten Kalorimetrie-Messgerät neben dem gemessenen GU zusätzlich der anhand der Harris-Benedict-Formel errechnete GU-Wert angegeben [221].

Bei der Entwicklung aller Formeln zur Berechnung des GU anhand von auxologischen Variablen lagen die 95%-Grenzen der Übereinstimmung von Schätz- und Messwert bei  $\pm 20\%$  [125]. Diese Werte gelten lediglich für das der Formel zugrundeliegende Kollektiv [125]. Müller et al. führten 2004 einen Vergleich der mittels Harris-Benedict-Gleichung errechneten GU-Schätzwerte mit den Messwerten einer deutschen Referenzdatenbank durch [125; 163]. Hierbei verfügten 42,6% der Probanden über einen um  $>10\%$  größeren errechneten GU verglichen mit dem Messwert, bei 18% der Probanden war der Schätzwert  $>20\%$  [125; 163]. Frankenfield et al. stellten 2003 den gemessenen GU von  $n = 130$  gesunden, normalgewichtigen und adipösen erwachsenen Probanden verschiedenen GU-Schätzwerten gegenüber [68; 125]. Sie konnten bei 33% der Fälle eine um  $>10\%$ ige Abweichung des gemessenen GU von dem nach Harris und Benedict errechneten GU-Wert konstatieren, wobei in der überwiegenden Mehrzahl der berechnete GU den tatsächlich gemessenen GU überschätzte [68; 125]. Diese beiden Studien zeigen, dass es teils zu beträchtlichen Abweichungen kommen kann. So beruht ein Ziel der Arbeit auf der Untersuchung der Validität veröffent-

lichter, ausgewählter GU-Formeln bzgl. der tatsächlich mittels indirekter Kalorimetrie gemessenen GU-Werte bei adipösen Patienten (basierend auf der Arbeit von Hofsteenge et al. von 2010 [106], siehe Kap. 1.5 und 3.4.2.1).

Den GU-Formeln mit auxologischen Variablen werden die Formeln, die sich den Werten aus der Messung der **Körperzusammensetzung** wie fettfreier Masse (FFM) und Fettmasse (FM) bedienen, gegenübergestellt [125; 164]. Aufgrund der engen Beziehung zwischen GU und v.a. FFM ist mithilfe dieser eine leichte Verbesserung in der Schätzung des GU möglich geworden [125; 164].

## 1.1.4 Einflussgrößen

Die Größenordnung des GU wird individuell von biologischen und konstitutionellen Faktoren sowie dem Gesundheitsstatus teils erheblich beeinflusst [164].

So ist der relative GU von dem Lebensalter abhängig mit einem Maximum im Kindesalter und einer Abnahme mit steigendem Alter [164; 177]. Auch geschlechtsspezifische Unterschiede sind bekannt, wobei Männer einen meist höheren GU aufweisen als Frauen [80; 164; 177]. Um ca. 10% sinkt der GU im Schlaf [164]. In der lutealen Phase des weiblichen Zyklus besteht ein etwa 6%iger Anstieg des GU [164].

Des Weiteren steht die Körperzusammensetzung in engem Zusammenhang mit dem GU [98; 140]. Insbesondere von der FFM (Muskulatur, innere Organe etc., siehe Kap. 1.2.1) wird der GU maßgeblich bestimmt [98; 140]. Die FM ist weitestgehend stoffwechsellinaktiv (ca. 4–10% des Gesamtenergieverbrauches) und dient in erster Linie als Energiedepot [98; 140]. Studien an Erwachsenen konnten die Beeinflussung des GU durch FFM und FM bereits verzeichnen [80; 164]. Pohlman stellte 1989 fest, dass sportliche Aktivitäten den GU beeinflussen, so war v.a. bei sehr gut trainierten Individuen ein deutlicher GU-Anstieg ersichtlich [179]. Untersuchungen zu diesem Sachverhalt sind bei Kindern nur limitiert in der Literatur zu finden [80]. Goran et al. konnten 1994 an n = 113 Kindern konstatieren, dass bei diesen dieselben GU-Determinanten wie bei Erwachsenen existieren [80]. Sie schlussfolgerten, dass die Einflussgrößen Geschlecht, FFM und FM im

Gegensatz zu Alter, Fettverteilung, physische Aktivität und Herzfrequenz signifikant unabhängige, den GU determinierende Faktoren darstellen [80].

Der GU wird zudem durch eine Vielzahl von neuronalen sowie hormonellen Faktoren beeinflusst [38]. Bei Stress stimulieren Adrenalin und Noradrenalin über die Aktivierung des Sympathikus den Glykogenabbau sowie die Fettsäurefreisetzung [38]. Durch das Mitwirken anderer Hormone, wie z.B. Schilddrüsenhormone, steigert sich die Oxidationsrate von Glucose und Fettsäure und damit auch der GU [38]. Dagegen bewirken Insulin und Glukagon eine GU-Senkung [38]. Geschlechtshormone wie Östrogen und Progesteron fördern die Speicherung von Triacylglycerinen im Fettgewebe und haben somit auch einen senkenden Einfluss auf den GU, während sich Testosteron diesbezüglich antagonistisch verhält [38].

Bei verschiedenen Erkrankungen, die insbesondere mit anabolen oder katabolen Veränderungen im Stoffwechsel einhergehen, kann sich der GU verändern, was u.a. eine Multiplikation des mittels Formel errechneten GU-Wertes mit bestimmten Korrekturfaktoren erforderlich macht (vgl. Kap. 1.1.3) [164; 177]. Einige Krankheitsbilder induzieren durch eine Steigerung oder Abnahme von Hormonen und Zytokinen, Veränderungen im Immunsystem und v.a. im Intermediärstoffwechsel, was sowohl zu einem Anstieg als auch zu einem Abfall des GU führen kann [38; 125]. Bei einer Hyperthyreose kann es zu einem beträchtlichen GU-Anstieg kommen (in Extremfällen von bis zu 100%) [177]. Eine Hypothyreose geht mit bis auf 60% des Normalwertes erniedrigten GU-Werten einher [177]. Katabole Stoffwechsellagen mit gesteigerter Stoffwechselaktivität (z.B. Fieber, Sepsis, Verletzungen und Verbrennungen) führen zu einer GU-Zunahme [125; 177]. Bei Fieber kommt es bei einer Zunahme der Körpertemperatur um 1 °C zu einem GU-Anstieg von etwa 13% [38]. Infektionen gehen mit einer gesteigerten intrazellulären Aufnahme von Trijodthyronin einher, was eine längerfristige GU-Erhöhung bewirken kann [38]. Auch Schmerzen, psychische Alterationen sowie Kältezittern steigern den GU [125]. Bei einer durch einen Kreislaufschock bedingten peripheren Vasokonstriktion und konstitutiver Mangel durchblutung ist der GU

zunächst erniedrigt und steigt bei Abklingen des Schockzustandes sowie bei Steigerung der peripheren Durchblutung wieder an [177].

## 1.1.5 Klinische Relevanz

Die klinische Bestimmung des Energieumsatzes und hierunter des GU ist von großer Relevanz [164]. Ernährungsmedizinisch betrachtet stellen nutritive Störungen, wie unklarer Gewichtsverlust, Untergewicht und Kachexie sowie unklare Gewichtszunahme, Übergewicht und Adipositas Indikationen einer kalorimetrischen GU-Messung dar [164]. Diese erfolgt beispielsweise im Rahmen einer klinischen Behandlung von Patienten mit solch verändertem Ernährungszustand als wichtige Komponente eines umfassenden Ernährungsassessments [182]. Angesichts der steigenden Prävalenz adipöser Patienten ist es notwendig deren sehr variablen GU akkurat eruieren zu können, um den individuellen Nahrungsbedarf abschätzen zu können [182]. Dies gilt in ähnlicher Weise für die zunehmend älter werdenden Patienten [182]. Ihre Veränderungen in der Körperzusammensetzung sowie ihr erhöhtes Risiko der Behinderung und Morbidität beeinflussen den Energieumsatz und die Energieaufnahme [182]. Auch bei pädiatrischen Patienten und hierunter v.a. bei Patienten mit Adipositas spielt die Messung des Energieumsatzes und der Körperzusammensetzung z.B. im Rahmen von gewichtsreduzierenden Interventionen eine bedeutende Rolle [182]. Das exakte Ermitteln des Energiebedarfs ist dabei eine essentiell wichtige Grundlage zur Etablierung individueller, diätetischer Maßnahmen [182]. Diese auf den Patienten gezielt angepassten Verhaltensstrategien ermöglichen laut Studien eine erfolgreiche Gewichtsreduktion und nachhaltige Gewichtsstabilisierung [133; 182].

Des Weiteren kommt die kalorimetrische GU-Erhebung in der klinischen Behandlung chronisch kranker und schwerstkranker Patienten zur Überwachung und Bilanzierung der Ernährung oder zur Einschätzung metabolisch instabiler Stoffwechselsituationen zum Einsatz [125; 164; 182]. Der Energieumsatz solcher Patienten mit chronisch-metabolischen Erkrankungen wie chronische Nierenerkrankungen, Leberzirrhose und Tumorkachexie sowie von intensivpflichtigen Patienten ist sehr variabel [182]. Diese große Variabilität in der GU-Höhe sowie der GU-

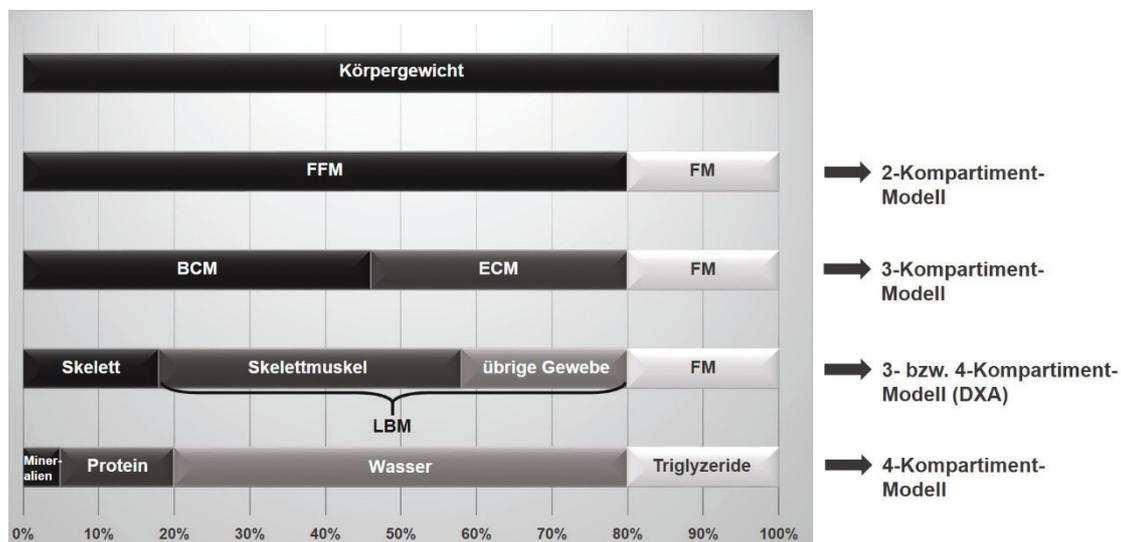
Veränderung im Krankheitsverlauf macht es erforderlich den GU regelmäßig zu ermitteln [125]. Zahlreiche Studien, die bei kritisch Kranken den Energieumsatz sequenziell analysierten, kamen mehrheitlich zu dem Resultat, dass der Energieumsatz täglichen Schwankungen unterliegt und im Falle einer Sepsis, eines Traumas oder einer großen Operation einen kurvenförmigen Verlauf aufweist [45; 120; 125; 159]. Hierbei trägt die GU-Erhebung entscheidend zur Optimierung der nutritiven Versorgung des Patienten und dem Vermeiden von Komplikationen bei, die aus einer etwaigen Über- sowie Unterernährung resultieren [182]. Dies beeinflusst das klinische Outcome der Patienten mitunter maßgeblich [182].

## 1.2 Körperzusammensetzung

Die Kenntnis über die Zusammensetzung des menschlichen Körpers ist bei vielen medizinischen Fragestellungen und Fachgebieten wie z.B. bei der Beurteilung der körperlichen Entwicklung in der Pädiatrie und zur differenzierten Erfassung des Ernährungszustandes in der Ernährungsmedizin von großem Interesse [71]. Auch der GU wird von der Körperzusammensetzung mitbestimmt [164].

### 1.2.1 Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung

Da eine chemische Untersuchung des menschlichen Körpers *in vivo* sowie eine rein anatomisch-morphologische Analyse nicht möglich sind, basiert die Erfassung der Körperzusammensetzung auf Modellen und experimentell gestützten Algorithmen [164]. Solche Modellansätze leiten sich aus den verschiedenen Kompartimenten des Körpers ab [71; 104; 164]. In **Abb. 2** sind das 2-, 3- und 4-Kompartiment-Modell der Körperzusammensetzung grafisch dargestellt [164].



**Abb. 2:** Kompartiment-Modelle der Körperzusammensetzung  
 Prozentuale Anteile der Körperkompartimente am Körpergewicht und resultierende Einteilung in das 2-, 3- und 4-Kompartiment-Modell der Körperzusammensetzung, beispielhaft an einem 70 kg schweren, 20–30-jährigen Menschen.  
 Modifizierte Grafik nach [164].  
 FFM: fettfreie Masse, FM: Fettmasse, BCM: Körperzellmasse, ECM: extrazelluläre Masse, LBM: lean body mass = Magermasse, DXA: Dual X-ray Absorptiometrie.

Eine erste Unterteilung des Organismus erfolgt gemäß des **2-Kompartiment-Modells** in fettfreie Masse (*engl. fat free mass, FFM*) und Fettmasse (*engl. fat mass, FM*) [71; 94]. Die FFM steht für die stoffwechselaktive Körpermasse, die FM für die Summe aller mittelfristig verfügbaren Energiereserven wie Triglyzeride [71]. Streng betrachtet gehört zu der FM nur der Vakuoleninhalt der Adipozyten [71]. Ihr Zytoplasma zählt zu der FFM [71]. Da die FM hydrophob ist, kann sie als praktisch wasserfrei angesehen werden, während das Gesamtkörperwasser (*engl. total body water, TBW*) mit einem Anteil von 73,2% wesentlicher Bestandteil der FFM ist [71; 164].

Das **3-Kompartiment-Modell** untergliedert die FFM in die Körperzellmasse (*engl. body cell mass, BCM*) und in die extrazelluläre Masse (*engl. extra cellular mass, ECM*) [94]. Gemeinsam mit der **FM** ergeben sich drei Kompartimente [94]. Moore et al. definierten 1963 die BCM als die Summe aller sauerstoffverbrauchenden, glukoseoxidierenden und kaliumreichen Zellen [94; 162]. Da die BCM zu etwa 70% aus Proteinen besteht, gilt sie als Masse der totalen Proteinsynthesekapazität des Körpers [94]. Die ECM setzt sich aus interstitieller Flüssigkeit und Plasmavolumen zusammen [164].

Eine Differenzierung der FFM in drei Kompartimente ergibt mit der FM das **4-Kompartiment-Modell** [94; 164]. Es handelt sich bei diesen drei Kompartimenten um das **Skelett** (Knochenmasse, *engl. bone mass, BM*), den **Skelettmuskel** (Muskelmasse) und das **übrige Gewebe** (Nicht-Muskel-FFM) [94; 164]. Eine molekular basierte Aufstellung des 4-Kompartiment-Modells umfasst die FFM in Form von **Mineralien**, **Proteinen** und **Wasser** sowie die FM durch **Triglyzeride** [94; 104; 164].

In der diagnostischen Erfassung verschiedener Ernährungszustände eignet sich die Einteilung nach Körperkompartimenten sehr gut [164]. Erschwerend ist allerdings die Existenz unterschiedlicher Definitionen und Überschneidungen zwischen den Modellen [164]. Oftmals wird in der Ermittlung des Ernährungszustandes die FFM synonym mit der lean body mass (**LBM**) verwendet und simplifizierend unter der FFM sowie LBM die Differenz zwischen Körpergewicht und FM

verstanden [164; 194]. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auf die Differenzierung der FFM und der LBM als zwei eigenständige, nicht-synonyme Begrifflichkeiten Wert gelegt. Die LBM wird in der Literatur sehr unterschiedlich definiert. Bereits im Jahre 1963 verwiesen Moore et al. auf die uneinheitliche Definition der LBM [162]. So habe der Begriff einen Wandel ausgehend von seiner ursprünglichen Bedeutung gemäß des Autor Namens Rubner erfahren, der die LBM als eine oxidierende protoplasmatische Masse bezeichnete [162]. Heutzutage beschreiben Müller et al. die LBM als Magermasse oder Nicht-Fettgewebs-Körpermasse, während die FFM als LBM plus Nicht-Fettanteile der FM erfasst wird [164]. Zur besseren Verständlichkeit wird in der vorliegenden Studie die LBM als reine Magermasse ohne Knochenmasse (*engl. bone mass, BM*) bezeichnet und die FFM als Summe aus LBM und BM definiert. Dies erfolgt in Anlehnung an die bei der DXA-Messung erhobenen Parameter (siehe Kap. 1.2.2 und Kap. 2.6.2), wie auch bei Heymsfield et al., 1997 [104], van der Sluis et al., 2002 [248] und Scholz et al., 2015 [217]. Die Muskelmasse stellt einen Teil der LBM dar und ist eng mit dieser korreliert [122; 164; 224], was von Bedeutung für die Zielsetzung dieser Arbeit ist, v.a. hinsichtlich des Zusammenhangs von Muskelmasse, LBM und GU. Folglich entspricht in der vorliegenden Studie die LBM im 4-Kompartimentmodell dem Skelettmuskel plus dem übrigen Gewebe und bildet mit dem Skelett (*BM*) die FFM, die neben der FM eine der zwei Hauptkomponenten der Körperzusammensetzung repräsentiert (vgl. **Abb. 2**).

Von Nachteil der Kompartiment-Modelle ist, dass die Organfunktionen nicht berücksichtigt werden [164]. Das 2-Kompartiment-Modell erfasst bei konstanter FFM klinisch relevante Verschiebungen zwischen der BCM und ECM nicht [164]. In der Adipositas-Therapie bietet dieses Modell eine grobe Einschätzung der Energiespeicher in Form der FM [164]. Das 3- oder 4-Kompartiment-Modell ist aufwendig zu erheben, jedoch in der Ernährungsmedizin gerne angewandt [164]. Dabei sind die Ermittlung der Muskelmasse, FM und BM von großem Interesse, da sie mitunter therapeutisch relevante Veränderungen anzeigen [164]. Diese Tatsache stellte in dieser Arbeit u.a. eine Indikation der Messung der Körperzusammensetzung mittels DXA dar.

Eine Veränderung der Körperzusammensetzung ist physiologisch in der Pubertät durch eine Zunahme von FM, FFM und Knochenmineralgehalt zu beobachten [203]. Pubertäre Mädchen weisen eine höhere FM auf, während bei Jungen in der Pubertät eine Abnahme der relativen FM zu finden ist [203]. Letztlich resultiert ein pubertärer Anstieg des BMI [203]. Dieser ist jedoch bei beiden Geschlechtern vielmehr aus einer Zunahme der FFM als der FM bedingt [203].

## 1.2.2 Dual X-ray Absorptiometrie (DXA)

In der Pädiatrie eignen sich nur wenige Messmethoden der Körperzusammensetzung wie z.B. in fallender Präzision: die Dual X-ray Absorptiometrie (DXA), die stabilen Isotope, die Hautfaltendicke, die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) und der BMI [71]. In der ernährungsmedizinischen Routine sind vorwiegend die Methoden der DXA und BIA etabliert [164]. Diese beiden Messverfahren sind in den nachfolgenden Unterkapiteln näher erläutert, da mithilfe dieser in der vorliegenden Studie die Daten der Körperzusammensetzung generiert wurden.

Die Dual X-ray Absorptiometrie oder im Englischen als *Dual x-ray absorptiometry* (DXA, duale Röntgenabsorptionsmessung) bezeichnet, wird als Ganzkörpermessung zur differenzierten Erfassung der Körperzusammensetzung mithilfe eines Röntgengerätes durchgeführt [71; 164]. Das Messprinzip basiert auf Röntgenstrahlen bei sehr niedriger Strahlenbelastung (5–7  $\mu\text{Sv}$ ) [164]. Die eingesetzte Röntgenröhre emittiert zwei Photonenstrahlen unterschiedlicher Energien (40 keV und 80 keV) [135; 164]. Beim Durchdringen des Körpergewebes werden die Photonen durch Absorption und Streuung exponentiell abgeschwächt [164]. Diese Energieabschwächung fällt je nach Gewebearart, -dicke und -dichte im menschlichen Körper unterschiedlich stark aus [36; 71; 164; 194]. Sie wird direkt und differenziell Punkt für Punkt in einem meanderförmigen Muster gemessen, wobei die Reststrahlung von einem Detektorsystem erfasst wird [71; 164; 194]. Die knochenenthaltenden Bildpunkte (Pixel) differenzieren und quantifizieren zwischen Knochen und Weichteilgewebe (*engl. soft tissue, ST*) [71; 104; 164]. In den knochenfreien Pixel erfolgt die Differenzierung und Quantifizierung zwischen Magermasse und FM [71; 104; 164]. Für jeden aufgezeichneten Pixel wird ein

spezifischer R-Wert gemessen, der das Verhältnis der Photonenabschwächung bei niedriger sowie bei hoher Energie beschreibt und von der Gewebeszusammensetzung abhängig ist (z.B. 1,21 für Triglyzeride oder 2,68 für Knochenminerale) [36; 164]. So werden spezifische R-Werte für FM, Magermasse ohne Knochen (LBM), Knochenmineralgehalt, Knochenmineralfläche sowie -dichte erhoben [36; 71; 104; 164; 217; 248]. Dies kann für den gesamten Körper oder gesondert für bestimmte Körperregionen erfolgen [122; 135; 194]. Mithilfe der R-Werte kann der Anteil der Komponenten errechnet werden und computergestützt ein zweidimensionales Bild aufgezeichnet werden [36; 164; 194]. Somit basiert die DXA-Messung auf dem in Kap. 1.2.1 erläuterten 3- bzw. 4-Kompartiment-Modell: BM, LBM (= Muskelmasse + übriges Gewebe) und FM [164]. Eine Berechnung der Skelettmuskelmasse ist möglich [104; 164]. Nach Lazarus et al. liegen die altersabhängigen Normalwerte z.B. für das Körperfett (in % zum KG) bei Jungen zwischen  $14,1\% \pm 4,1\%$  und  $23,5\% \pm 9,6\%$ , bei Mädchen zwischen  $19,0\% \pm 7,2\%$  und  $28,2\% \pm 7,7\%$  [71; 136].

Der zwischen 5 min und 20 min dauernde Ganzkörperscan erfolgt berührungslos und am kooperativen oder schlafenden Patienten, da eine Empfindlichkeit gegen Bewegungsartefakte besteht [71; 164]. Von Vorteil ist die schnelle und genaue Durchführbarkeit [36; 194]. Die Präzision der Messung ist mit einem Variationskoeffizienten von -2–3% hoch [152; 164]. So ist für die FM und FFM der SD  $<1$  kg [164]. Zu Problemen bei der DXA-Messung kann es u.a. bei Überlagerung von Weichteilen und Knochen sowie bei sehr schlanken oder adipösen Menschen kommen [164]. Aufgrund des Einsatzes von Röntgenstrahlen muss die Indikation zur Anwendung der DXA in der Pädiatrie sorgfältig gestellt werden [71]. Da aber die Strahlendosis sehr gering ist und einem Bruchteil einer konventionellen Thoraxaufnahme entspricht, ist sie dennoch vertretbar [71; 135].

Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgte in der vorliegenden Studie bei den kleinwüchsigen und adipösen Patienten mittels DXA und bei der Referenzgruppe der gesunden Mädchen (RG) mithilfe der BIA (siehe Kap. 2.6.2 und 2.6.3).

## 1.2.3 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Eine weitere Methode zur Abschätzung der Körperzusammensetzung ist die einfache (bedside-Messung direkt am Patienten möglich) und nichtinvasive Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) [71; 81; 94; 104; 132]. Es handelt sich um eine elektrische Widerstandsmessung, die auf dem Zusammenhang von Wechselstromwiderstand und Flüssigkeitsgehalt (Leitfähigkeit) des Körpers beruht [94; 164]. Nach Anlegen von je zwei Elektroden an Hand- und Fußgelenk wird zwischen diesen Elektroden ein schwacher Wechselstrom eingebracht und somit ein homogenes elektrisches Feld mit konstanter Stromstärke und hoher Frequenz erzeugt [38; 71; 94]. Die Standardfrequenz bei der sog. *single frequency BIA (SF-BIA)* beträgt 50 kHz bei einer Stromstärke von 800  $\mu\text{A}$  [71; 94; 131]. Auch die Anwendung als Multifrequenzmessung (*multi-frequency BIA, MF-BIA*) ist möglich [131; 164]. Bei der BIA-Methode werden die Resistance (Gesamtkörperwiderstand,  $R$ ) sowie die Reactance (Widerstand, den ein Kondensator dem Wechselstrom entgegensetzt,  $X_c$ ) gemessen [164; 194]. Die Impedanz ( $Z$ ) ergibt sich aus der Summe von  $R$  und  $X_c$  [164]. Die bei niedrigen Frequenzen gemessene  $R$  wird von Gewebeflüssigkeit und Elektrolyten bestimmt [94]. Die  $X_c$ , die bei hohen Frequenzen ermittelt wird, ist ein Maß für die BCM (*engl. body cell mass*, Körperzellmasse = Masse der totalen Proteinsynthesekapazität des Körpers) [94]. Das Verhältnis aus  $X_c^2$  und  $R$  wird als Phasenwinkel bezeichnet, der für die Phasenverschiebung von Strom und Spannung an den distalen Elektroden steht [94]. Er zeigt Verschiebungen zwischen den beiden Kompartimenten BCM und TBW (*engl. total body water*, Gesamtkörperwasser = wesentlicher Bestandteil der FFM) an [94]. Aufgrund der unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeit verschiedener Gewebe unter angelegter Spannung, können mithilfe von empirische Gleichungen (Algorithmen) aus  $R$  und  $X_c$  die Körperkompartimente BCM, TBW, ECM (*engl. extra cellular mass*, extrazelluläre Masse = interstitieller Flüssigkeit und Plasmavolumen) sowie FFM berechnet werden [38; 81; 104; 109; 131; 132; 164; 194]. Die Differenz von KG und FFM ergibt indirekt die FM [164].

Die BIA-Messung wird unter folgenden standardisierten Messbedingungen durchgeführt: bei normalem Hydratationsstatus, konstanter Hauttemperatur (Raumtemperatur ca. 21 °C), im Liegen, unter Ruhe und nüchternem Zustand

(>4 h nach letzter Mahlzeit) sowie nach Hautreinigung vor korrekter Elektroden-Platzierung [94; 104].

Die BIA ermöglicht valide Aussagen für gesunde Menschen mit einem Variationskoeffizienten der Präzision von -5% [94; 109; 164]. Sie kommt bei vielen Untersuchungen in der Pädiatrie sowie im Erwachsenenalter zur Anwendung [81; 109; 194]. Bei Adipositas und anderen Krankheiten kann es jedoch zur fehlerhaften Einschätzung der FFM und zu nicht akzeptablen Abweichungen der FM verglichen mit Referenzmethoden kommen [71; 94]. Zudem sind der Einfluss der Fettverteilung und die Validität, um Veränderungen der Körperzusammensetzung im Rahmen einer Körpergewichtsveränderung anzeigen zu können, nicht geklärt [81; 94].

## 1.3 Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter

Per definitionem liegt ein Kleinwuchs bei einer Körperhöhe (im Stehen) oder einer Körperlänge (im Liegen) unterhalb der 3. Perzentile gesunder Kinder gleichen Alters, Geschlechts und Population vor [3; 13; 14; 54; 55; 270]. Aktuellen Referenzdaten zu Folge entsprechen etwa 3% aller deutschen Kinder dieser Definition [3; 13]. Eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr), unterhalb der 25. Perzentile, kann ein Hinweis auf ein pathologisches Wachstum sein [13; 14; 54; 55]. Physiologisch ist das Wachstum durch eine sigmoide Verlaufskurve gekennzeichnet: 1. hohe fetale Wachstumsgeschwindigkeit, 2. anschließende Abnahme in den ersten 3 Lebensjahren (LJ.) mit individuellem Wachstum, 3. langsamere, v.a. Wachstumshormon-regulierte vorpubertäre Wachstumsphase und 4. pubertäres Wachstum (max. Pubertätswachstumsschub bei Mädchen im 12. LJ. mit ca. 7 cm/Jahr, bei Jungen im 14. LJ. mit ca. 9 cm/Jahr) [14; 55; 166]. Eine Abweichung der Wachstumsrate kann sich zu jedem Zeitpunkt während des Wachstums manifestieren [3; 13; 14; 270].

Nach seiner Ätiologie kann der Kleinwuchs in zwei Hauptformen untergliedert werden (vgl. **Tabelle 1**): in den primären Kleinwuchs, der bei Geburt schon besteht oder zumindest genetisch festgelegt ist, und den zeitlich nach der Geburt manifest werdenden, sekundären Kleinwuchs [13; 14; 270]. Der **primäre Kleinwuchs** zeichnet sich durch ein in der Regel normwertiges Knochenalter aus [270]. Die häufigste Form ist der familiäre Kleinwuchs [270]. Verschiedenste Ursachen können einen intrauterinen Kleinwuchs bedingen, bei dem die Kinder zum Zeitpunkt der Geburt bezogen auf das Gestationsalter zu leicht und/oder zu klein sind (*engl. small for gestational age, SGA*) [270]. Unter den Chromosomenstörungen liegt am häufigsten das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) vor [270]. Beim **sekundären Kleinwuchs** erweist sich das Knochenalter stets als retardiert [14; 270]. Wird die Ursache rechtzeitig erhoben und behandelt, so ist die Endgröße nicht vermindert [14; 270]. Am häufigsten tritt der sekundäre Kleinwuchs als konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät auf [270]. Eine kleinere Gruppe bilden die Hormonstörungen wie der Wachstumshormonmangel [270].

**Tabelle 1:** Ursachen des primären und sekundären Kleinwuchses  
 Einteilung der Formen des Kleinwuchses nach seinen Ursachen.  
 Modifizierte Tabelle nach [54; 55; 270].  
 SGA: small for gestational age.  
 Anmerkung: Unterstrichene Ursachen sind Fokus der vorliegenden Arbeit.

Primärer Kleinwuchs	Sekundärer Kleinwuchs
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Familiärer (genetischer) Kleinwuchs</b></li>   <li>▪ <b>Intrauteriner Kleinwuchs (bzw. <u>SGA-Kleinwuchs</u>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Embryopathien, Fetopathien: intrauterine Infektionen, Toxine</li> <li>○ fetales Alkoholsyndrom</li> <li>○ Kleinwuchssyndrome (z.B.: Silver-Russell-Syndrom)</li> </ul> </li>   <li>▪ <b>Chromosomenstörungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Ulrich-Turner-Syndrom</u></li> <li>○ Trisomie 21</li> <li>○ Prader-Willi-Syndrom</li> </ul> </li>   <li>▪ <b>Skelettdysplasien und Knochenstoffwechselstörungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Achondroplasie</li> <li>○ Hypochondroplasie</li> <li>○ Osteogenesis imperfecta</li> <li>○ Mukopolysaccharidosen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung</b></li>   <li>▪ <b>Hormonelle Störungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Wachstumshormonmangel</u></li> <li>○ Hypothyreose</li> <li>○ Cushing-Syndrom</li> </ul> </li>   <li>▪ <b>Systemische Erkrankungen (chronische Organerkrankungen)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Darm: z.B. Zöliakie, Morbus Crohn</li> <li>○ Leber: z.B. chronische Hepatitis, Leberzirrhose</li> <li>○ Herz: z.B. zyanotische Herzfehler, große Shuntvitien</li> <li>○ Nieren: z.B. Niereninsuffizienz, tubuläre Azidosen</li> <li>○ Rheumatische Erkrankungen</li> </ul> </li>   <li>▪ <b>Metabolische Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kohlenhydratstoffwechsel</li> <li>○ Eiweißstoffwechsel</li> <li>○ Fettstoffwechsel</li> <li>○ Mineralstoffwechsel</li> </ul> </li>   <li>▪ <b>Nutritive Störungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mangel- oder Fehlernährung</li> <li>○ Anorexie</li> </ul> </li>   <li>▪ <b>Psychosoziale Deprivation</b></li> </ul>

Die Diagnostik des Kleinwuchses fußt auf drei Säulen: Anamnese, klinische Routineuntersuchung und spezielle Diagnostik [3; 14; 50; 55; 270].

**Anamnestisch** müssen Fragen bzgl. Schwangerschaft und Geburt, familiärem Wachstum, körperlicher und kognitiver Leistungsfähigkeit sowie Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen geklärt werden [3; 55; 166; 270]. Ein wichtiger Bestandteil der **klinischen Routineuntersuchung** ist die klinisch-körperliche Untersuchung und hierbei u.a. das Erfassen der auxologischen (Verlaufs-)Daten und des Pubertätsstadiums [3; 4; 55; 166; 270]. Zur Beurteilung des Wachstums müssen die aktuelle KH und Wachstumsgeschwindigkeit über mindestens 6 Monaten erhoben und mittels Wachstumskurven dokumentiert werden [4; 54; 270]. Eine Abweichung von der Norm der jeweiligen Referenzpopulation kann mithilfe des sog. standard deviation score (SDS) oder anhand von Perzentilen erfasst werden [55]. Die Differenz aus Messwert und Mittelwert (MW) der Referenzpopulation dividiert durch die jeweilige Standardabweichung (SD), ergibt den SDS [14]. Beispielsweise liegt ein SDS der KH von -2,0 zwei SD unter dem MW der Referenzpopulation, was ca. der 3. Perzentile entspricht [14]. Ein weiterer wichtiger Parameter ist das Knochenalter (Knochenreife) [55; 166; 270]. Zu seiner Bestimmung werden die linken Handknochen anhand von Röntgenbilder in ihrer Größe und Form mittels der Atlas-Methode nach Greulich und Pyle oder der Punktwert-Methode nach Tanner und Whitehouse bewertet [4; 55; 270]. Folglich kann dann basierend auf der aktuellen KH und Knochenreife mithilfe der statistischen Tabellen von Bayley und Pinneau die voraussichtliche Endgröße eines gesunden Kindes im Erwachsenenalter als prospektive Endgröße geschätzt werden [4; 55]. Laborchemische und selten genetische Parameter sind ebenso Bestandteil der Routineuntersuchung [3; 50; 55; 166; 270]. Die **spezielle Diagnostik** beinhaltet bildgebende Verfahren bei ursächlichen Organerkrankungen (z.B. MRT zum Ausschluss von Tumor bzw. Fehlbildung), Screeningverfahren bei Verdacht auf (V.a.) Stoffwechselerkrankungen und Stimulationstests bzw. Messung der Wachstumshormon-Spontansekretion zum Nachweis eines Wachstumshormonmangels [3; 4; 50; 55; 144; 166].

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengruppe mit Kleinwuchs wies ursächlich einen kompletten oder partiellen Wachstumshormonmangel (**GHD** bzw. **pGHD**), einen SGA-Kleinwuchs (**SGA**) oder ein Ullrich-Turner-Syndrom (**UTS**) auf. Ihre klinischen Charakteristika werden nachfolgend näher beleuchtet.

## 1.3.1 Wachstumshormonmangel

### 1.3.1.1 Definition und Epidemiologie

Der Wachstumshormonmangel (WH-Mangel oder *engl. growth hormone deficiency, GHD*) ist im Kindesalter die häufigste endokrine Ursache eines Kleinwuchses [4; 13; 14]. Die geschätzte Prävalenz beläuft sich auf ca. 1:4000 bis 1:30000 (Stand: 2008) [4; 13; 14]. Ein WH-Mangel kann isoliert oder in Kombination mit anderen hypophysären Hormonausfällen auftreten [4; 13; 14; 187; 231].

### 1.3.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Der WH-Mangel wird auch als hypothalamohypophysärer Kleinwuchs bezeichnet [54; 263]. Anhand seiner Ursachen kann der WH-Mangel in drei große Formen untergliedert werden: 1. angeborener, 2. erworbener und 3. idiopathischer WH-Mangel [13; 55; 187; 270].

Der **angeborene WH-Mangel** kann durch anatomische Fehlbildungen in Erscheinung treten wie bei Störungen der Hypophysenmorphologie (z.B. hypoplastischer Hypophysenvorderlappen) sowie der Hypophysenanlage (z.B. ektoper Hypophysenhinterlappen oder sog. Mittelliniendefekt, der bei gleichzeitig bestehender Sehstörung als septooptische Dysplasie (de-Morsier-Syndrom) bezeichnet wird) [13; 55; 166; 270]. Eine weitere kongenitale Ursache kann ein genetischer Defekt der WH-Synthese (z.B. autosomal-rezessive sowie dominante GH-1-Genmutation oder bioinaktives GH (Kowarski-Syndrom)) sein [13; 55; 166; 231; 270].

**Erworbene Ursachen** stellen Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch Tumoren (am häufigsten Kraniopharyngeome), infektiöse oder infiltrative Prozesse, Traumata, Schädelbestrahlung (>24 Gy nach jahrelanger Latenz) sowie chirurgische Intervention dar [13; 55; 166; 231; 263; 270].

Am häufigsten ist der *idiopathische WH-Mangel* ohne erfassbare Ursachen [13; 55; 231; 270]. Bildgebende Verfahren konnten zeigen, dass bei einem idiopathischen WH-Mangel tatsächlich oft eine Größenminderung bzw. Fehlbildung der Hypophyse besteht [116; 187].

### **1.3.1.3 Klinische Symptome und Komplikationen**

Bei Neugeborenen kann ein WH-Mangel durch schwere rezidivierende Hypoglykämien oft mit Krampfanfällen und eine männliche Genitalhypoplasie (sog. Mikropenis) erkenntlich werden [13; 54; 55; 230; 270]. Hinsichtlich des Wachstumsverhaltens sind Kinder mit WH-Mangel bei Geburt von regelrechter Körperlänge (KL) [13; 54; 55; 263]. Auch die Wachstumsrate erweist sich anfänglich als normwertig und im elterlichen Zielgrößenbereich liegend, da das Wachstum intrauterin und in den ersten Lebensmonaten WH unabhängig sind [4; 54; 166]. Erst ab dem 9. Lebensmonat zeigen sich Abweichungen von der Norm und unter die Zielgröße [4; 54; 166; 263]. Das Leitsymptom der niedrigen Wachstumsgeschwindigkeit bei stark retardiertem Knochenalter wird dann anhand eines resultierenden, sekundären Kleinwuchses apparent [14; 54; 55; 166; 270]. Unbehandelt beläuft sich die Endgröße im Erwachsenenalter auf <140 cm [263].

Die Körperproportionen zeigen sich im äußeren klinischen Erscheinungsbild als dem Entwicklungsalter entsprechend regelrecht [270]. Jedoch weisen die Patienten oft kleine Finger und Zehen (Akromikrie) auf [270]. Das Gesicht wirkt puppenhaft rundlich mit kurzer Nase und Kinn bei einem verspäteten Zahnwechsel [54; 55; 166; 230; 270]. Die Intelligenz ist normal [263]. Eine Adipositas im Stammbereich ist charakteristisch [54; 55; 230; 270].

Hinsichtlich der Körperzusammensetzung ist bekannt, dass Kinder mit WH-Mangel eine geringere LBM und somit auch Muskelmasse sowie einen erhöhten Fettanteil aufweisen (u.a. wegen der lipolytischen WH-Wirkung) [23; 224]. Ein im Erwachsenenalter anhaltender WH-Mangel zeigt sich u.a. durch eine Adipositas,

verminderte Muskelmasse und Knochendichte, verminderte kardiale Leistungsfähigkeit, Erhöhung des systolischen Blutdrucks und psychische Anfälligkeit [9; 224; 263].

### 1.3.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik des WH-Mangels erfolgt nach den zu Beginn genannten, für den Kleinwuchs allgemein gültigen diagnostischen Säulen [3; 14; 50; 55; 270]. Nach Ausschluss anderer differentialdiagnostischer Ursachen eines Kleinwuchses sind primär **klinische** und **auxologische** Befunde relevant [4; 76]. Sekundär spielen **radiologische** und **laborchemische** Parameter eine Rolle [4; 76]. Als Screeningverfahren dienen die Ermittlung der Konzentrationen von insulin-like growth factor-I (IGF-I) und insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) [4]. Bei pathologischen Ergebnissen wird zur Bestätigung die spezielle Diagnostik mit in der Regel zwei aufwendigen und invasiven WH-Stimulationstests sowie ggf. Messung der nächtlichen WH-Spontansekretion durchgeführt [4; 54; 166].

### Wachstumshormon

Das Wachstumshormon (WH, auch somatotropes Hormon, STH oder Somatotropin, *engl. growth hormone, GH*) ist ein einkettiges Peptidhormon (191 Aminosäuren), das in den somatotrophen Zellen der Adenohypophyse gebildet, gespeichert und sezerniert wird [55; 134; 262]. Die WH-Sekretion wird dual über zwei hypothalamische Peptide reguliert: das Somatoliberin (*engl. somatotropin releasing factor oder growth hormone releasing hormone, GHRH*) wirkt fördernd und das Somatostatin (*engl. somatotropin release inhibiting factor oder growth hormone release inhibiting factor, GHRIF*) hemmend [55; 134; 262; 270]. Aufgrund der zeitversetzten, intermittierenden Freisetzung dieser beiden Peptide in das Portalblut, erfolgt die Ausschüttung des WH pulsatil (beim gesunden Kind ca. 8–10 Mal in 24 Stunden) mit einer nächtlichen Mehrsekretion vorzugsweise beim Einschlafen [13; 54; 55; 262]. Die WH-Sekretion ist zudem altersabhängig mit

einem Höhepunkt im Neugeborenenalter und der Pubertät bei einer anschließenden Abnahme mit zunehmendem Alter [55; 134; 149]. Viele weitere Faktoren beeinflussen über GHRH und GHRIF den WH-Spiegel (Erhöhung durch z.B. Schilddrüsenhormone, Östrogene, insulin-induzierte Hypoglykämie, Glukagon, Ghrelin, Noradrenalin, Non-REM-Schlaf und Stress bzw. Reduktion durch z.B. IGF-I und IGF-II, Thyrotropin-releasing-Hormon (TRH), Gestagene, Kortisol, Hyperglykämie, Adrenalin, Adipositas und Kälte) [13; 55; 134; 231; 262]. Das WH ist ein anaboles Hormon [218; 262]. Seine Hauptfunktionen bestehen in der Unterstützung des Wachstums von Knochen und Eingeweiden, des Energiestoffwechsels und weiterer anaboler sowie regenerativer Prozesse [134; 218]. Das WH kann seine Wirkungen direkt oder indirekt vermitteln [134; 218; 270].

Bei den direkten WH-Effekten überwiegen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel die insulinantagonistische Wirkung [218; 262]. In der Leber steigert das WH die Glykogenolyse und Glukosefreisetzung sowie die Lipolyse und den Fettsäuremetabolismus [218]. Auch im weißen Fettgewebe werden die Lipolyse und Fettsäurefreisetzung stimuliert [134; 218]. In der Skelettmuskulatur hemmt das WH die Glukoseverwertung und fördert die Fettsäure-Aufnahme, was eine Umstellung von Glucose- auf Fettoxidation zur Folge hat [218]. Somit dominieren die anabolen Aspekte der direkten WH-Wirkung, die u.a. das Verhältnis von Muskelmasse zu FM verbessern [218].

Eine weitere wichtige Funktion des WH ist die Förderung der Synthese von IGF-I in nahezu allen peripheren Geweben [55]. Denn über IGF-I werden die meisten Stoffwechselwirkungen des WH indirekt vermittelt [262]. Bei diesen Effekten handelt es sich v.a. um wachstumsfördernde Prozesse wie z.B. die Steigerung von Zellproliferation, Aminosäuretransport, Proteinsynthese, Muskelmasse, Knorpel- und Knochenwachstum [134; 262; 270]. Aufgrund der pulsatilen Sekretion des WH, ist eine einmalige Messung der WH-Konzentration nicht zielführend [4; 54]. Zudem korreliert der WH-Spiegel schlecht mit der WH-Wirkung [262]. Somit werden das IGF-I und dessen Bindungsprotein IGFBP-3 in der Diagnostik eines WH-Mangels als Screeningverfahren erfasst [54].

### ***Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-I und -II) und deren Bindungsproteine (IGFBP)***

Die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren IGF-I und IGF-II (*engl. insulin-like growth factor-I/-II*) sind Proteohormone und ähneln dem Insulin von der Namensgebung über den Aufbau der Rezeptoren bis zur Struktur der Hormone [14; 218]. IGF-I und -II sind von Bedeutung für das fetale Wachstum, während postnatal IGF-I alleine die Wachstumsregulation übernimmt [13]. Der Serumspiegel des IGF-II ist im Gegensatz zu dem des IGF-I nicht durch das WH reguliert [13]. Insbesondere die Leber kann als endokrines Organ der IGF-I-Produktion betrachtet werden [13; 55; 270]. Im Serum ist IGF-I nahezu vollständig an sein bindendes Protein IGFBP-3 (*engl. insulin-like growth factor binding protein-3*) gebunden [13; 14]. Als ternäre Komplexe liegen diese beiden Proteine mit einem anderen Protein, der sog. acid-labile subunit (ALS), im Serum vor [13; 14; 218]. Da alle diese Komponenten einer WH-abhängigen Synthese unterliegen, sind sie bei einem WH-Mangel erniedrigt [13; 218]. IGF-I fungiert als Mediator des WH v.a. am Zielorgan Knochen im Rahmen des Längenwachstums [13; 218; 270]. Dort sorgt es in der wachsenden Epiphysenfuge für die klonale Proliferation der Chondroblasten, und für die Chondrozytendifferenzierung [13; 14; 218].

Im Rahmen des Screenings auf einen WH-Mangel werden die IGF-I- sowie IGFBP-3-Spiegel mittels Immunoassays quantitativ gemessen [4]. Es existieren spezifische geschlechts-, alters- und Pubertätsstadien-bezogene Referenzwerte [4; 116]. Nach der aktuellen Leitlinie ist bei einem IGF-I-Wert  $>-1$  SDS und IGFBP-3-Wert  $>-1$  SDS ein WH-Mangel unwahrscheinlich, aber nicht vollständig ausgeschlossen [4]. Wohingegen bei einem IGF-I-Wert  $<-2$  SDS und/oder IGFBP-3-Wert  $<-2$  SDS eine Störung der WH-IGF-I-Achse bei entsprechender Klinik wahrscheinlich ist [4]. Liegen die Ergebnisse des IGF-I- und/oder IGFBP-3  $<-1,0$  SDS und wurden andere Erkrankungen mit einer Verminderung der Konzentration dieser beiden Proteine ausgeschlossen, so erfolgen zur Bestätigung der pathologischen Befunde WH-Stimulationstests, falls die Klinik dies notwendig macht [4; 116].

## ***WH-Stimulationstestverfahren***

Lediglich bei Kindern, die die klinischen, auxologischen, laborchemischen und radiologischen Kriterien erfüllen, werden zwei WH-Stimulationstests durchgeführt [4; 54; 55]. Bei präpubertären Jungen  $\geq 10$ . LJ. und präpubertären Mädchen  $\geq 8$ . LJ. erfolgt ein Priming mit Sexualsteroiden vor der WH-Stimulationstestung, um den gültigen Cut-off-Wert des WH verwenden zu können [4; 55]. Als pharmakologische Testsubstanzen können Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin eingesetzt werden [4; 13; 54; 55; 76; 166]. Der Test wird standardisiert morgens, in Ruhe, nach mindestens 6-stündigem nächtlichen Fasten und unter ständiger Überwachung durchgeführt [4]. Nach Stimulation der WH-Ausschüttung, wird das WH laborchemisch durch standardisierte Immunoassays gemessen [4]. Unterschreitet die WH-Konzentration (gemessen durch ein Assay mit dem Standard 98/574 (1mg = 3 IU) für rhGH als Kalibrator) einen arbiträr festgelegten, aktuell gültigen WH-Cut-off-Wert von 8  $\mu\text{g/l}$  (ng/ml), so ist der WH-Stimulationstest als pathologisch zu verstehen [4; 54].

## ***Nächtliche WH-Spontansekretion***

Als weiterführende Diagnostik kann bei pathologischen IGF-I- und/oder IGFBP-3-Werten, aber regelrechten WH-Stimulationstests auch die nächtliche WH-Spontansekretion bestimmt werden [4; 55; 76; 270]. Diese wird nachts über 10 Stunden anhand von Blutentnahmen alle 20–30 min während des Schlafes gemessen [4; 55; 270]. Erwartet werden drei WH-Peaks, wobei die Spitzen  $> 8$  ng/ml betragen sollten bei einer WH-Gesamtmenge von mindestens 4000 ng/ml [166].

## **Diagnosekriterien des WH-Mangels**

Überblickend lauten die Diagnosekriterien des WH-Mangels im Kindesalter gemäß der aktuell gültigen S2e-Leitlinie von 2014 wie folgt [4]:

- ***klinische Parameter***
  - Ausschluss anderer Ursachen der Wachstumsstörung
- ***auxologische Parameter***
  - pathologischer Wachstumsverlauf im Sinne einer:
    - Reduktion der KH nach anfänglich Perzentilen-parallelem Wachstum unter den elterlichen Zielgrößenbereich
    - niedrigen KH unter dem Perzentilbereich der Zielgröße und weitere Entfernung von diesem bei Verlaufsuntersuchungen
    - verminderten Wachstumsgeschwindigkeit (<25. Perzentile) über mindestens 6 Monate (vorzugsweise 12 Monate)
- ***radiologische Parameter***
  - Knochenreifungsverzögerung im Röntgenbild der linken Hand gegenüber dem chronologischen Alter: im 4.–7. LJ. >0,75 Jahre, ab 7. LJ. >1 Jahr, entsprechend einer Knochenalterretardierung >1 SD
  - bei diagnostiziertem WH-Mangel: MRT der Hypothalamus-Hypophysen-Region zum Ausschluss eines Tumors bzw. Fehlbildung
- ***laborchemische Parameter***
  - IGF-I <-1,0 SDS und/oder IGFBP-3 <-1,0 SDS
- ***pathologische WH-Werte in zwei WH-Stimulationstestverfahren***
  - empfohlener Cut-off-Wert: WH-Peak <8 µg/l (ng/ml)

## 1.3.2 Small for gestational age

### 1.3.2.1 Definition und Epidemiologie

Der englische Begriff „small for gestational age“ (SGA) bezeichnet Kinder, die bei Geburt ein KG und/oder eine KL unterhalb einer für das Gestationsalter definierten Perzentile aufweisen [268]. Die zur exakten Definition des Geburtsstatus „SGA“ herangezogenen Parameter differieren zwischen den Neonatologen und den pädiatrischen Endokrinologen [13; 268]. In der Neonatologie steht SGA für ein Neugeborenes, dessen Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile der gestationsalters- und geschlechtsbezogenen Gewichtskurve liegt [72; 268]. Aus endokrinologischer Sicht wird das SGA-Neugeborene strenger definiert anhand eines KG und/oder einer KL bei Geburt, die 2 SD unter dem für das Reifealter spezifischen MW der Referenzpopulation liegen (=  $<-2$  SDS, entspricht in etwa der 3. Perzentile) [13; 54; 268]. Insgesamt handelt es sich um Kinder, die zu leicht und/oder zu klein geboren wurden [270]. Hinsichtlich der Häufigkeit müssten gemäß der Definition der 3. Perzentile in etwa 3% der Neugeborenen SGA sein [268]. Da manche Kinder nur ein niedriges Geburtsgewicht oder nur eine niedrige Geburtslänge aufzeigen, sind tatsächlich etwa 5% der Neugeborenen von SGA betroffen [268]. In den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Kenntnis gewonnen, dass ein Zusammenhang zwischen KG bzw. KL bei Geburt und dem Wachstum bzw. der Körpergröße in der Kindheit besteht [268]. Bei der Diagnostik der in dieser Arbeit untersuchten SGA-Patienten, wurde von der zweiten, endokrinologischen Definition Gebrauch gemacht (siehe Kap. 1.3.2.4).

Abzugrenzen ist der Begriff „IUGR“ (*engl. intrauterine growth retardation/restriction*), der nicht gleichbedeutend zu SGA ist, sondern nur eine Untergruppe des SGA darstellt [82; 267; 268]. Während IUGR alle Kinder mit einer nachgewiesenen, pathologischen intrauterinen Wachstumsrestriktion umfasst, schließt SGA zudem noch völlig gesunde Kinder ein, die kleiner sind und im unteren Normbereich liegen oder durch Fehleinschätzung als zu leicht beurteilt werden [267; 268]. Folglich sind alle IUGR-Kinder auch zu leicht und/oder zu klein geboren worden (= SGA), aber nicht bei allen SGA-Kindern besteht eine IUGR [267; 268; 270].

1.3.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Wie beschrieben, schließt die Definition eines SGA sowohl komplett gesunde, kleine Kinder als auch die IUGR-Kinder mit pathologischer Wachstumsrestriktion ein [268]. Die Ursachen dieser IUGR-Untergruppe sind multipel und bislang nur geringfügig untersucht worden [13; 267].

**Tabelle 2:** Ursachen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR)  
 Auflistung der wichtigsten Ursachen des IUGR.  
 Tabelle erstellt anhand von [13; 55; 82; 266; 267; 270].

Mütterliche Faktoren	Plazentare Faktoren	Kindliche Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Genetische Defekte</b></li> <li>▪ <b>Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schwangerschaftsinduzierte Hypertension</li> <li>○ Präeklampsie</li> <li>○ HELLP-Syndrom (hemolysis elevated liver enzymes, low platelets)</li> <li>○ schwere, chronische (System-)Erkrankungen</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Umweltfaktoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alkohol</li> <li>○ Nikotin</li> <li>○ Drogen</li> <li>○ Medikamente</li> <li>○ Fehlernährung</li> <li>○ Mangelernährung</li> <li>○ Stress</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Genetische Defekte</b></li> <li>▪ <b>Störung der Plazenta-Struktur</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Insertio velamentosa</li> <li>○ einzelne Nabelarterie</li> <li>○ Infarkte</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Plazentainsuffizienz</b></li> <li>▪ <b>Mehrlingsschwangerschaft</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Genetische Defekte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chromosomale Aberrationen</li> <li>○ syndromale Erkrankungen</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Embryopathien, Fetopathien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ konnatale Infektionen (TORCH)</li> <li>○ Toxine</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Kongenitale Malformationen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mikrozephalie, Anezephalie</li> <li>○ Kardiovaskuläre, gastrointestinale, urogenitale Fehlbildungen</li> <li>○ Skelettdysplasien (Achondroplasie)</li> </ul> </li> </ul>

1.3.2.3 Klinische Symptome und Langzeitrisiken

Die Kinder mit IUGR können postnatal klinisch anhand von drei Kardinalsymptomen auffallen: 1. geringes Geburtsgewicht und/oder -länge (je nach Definition), 2. postnatale Hyperexzitabilität (durch Hypokalziämie bedingt) und 3. Hypothermie [82]. Im weiteren Verlauf erfahren ca. 85% der SGA-geborenen Kinder ein spontanes Aufholwachstum in den ersten Lebensjahren [13; 210; 270]. Dieses ist am stärksten in den ersten sechs Lebensmonaten und ab dem 3. LJ. beendet [13]. Anschließend wachsen sie bis zur Pubertät perzentilenparallel [13]. Die Endgröße befindet sich häufig im familiären Zielbereich [268; 270]. Unter diesen

SGA-Kindern mit zusätzlicher IUGR ist die intrauterine Wachstumsverzögerung meist spät in der Schwangerschaft (>28. SSW) aufgetreten [188; 267; 270]. Die Folge kann ein asymmetrischer IUGR-Typus mit lediglich vermindertem Geburtsgewicht sein, bei nur wenig reduzierter KL [267; 270]. Die restlichen 15% der SGA-Kinder durchlaufen auch bis zum 4. LJ. kein spontanes Aufholwachstum bei weiterhin verminderter KH <-2 SD [13; 55; 210]. Im Falle eines IUGR kann die Wachstumsverzögerung hierbei bereits im frühen Schwangerschaftsverlauf erfolgt sein (<28. SSW) [188; 267; 270]. Es liegt bei Geburt ein symmetrischer IUGR-Typus mit Reduktion von KG und KL vor [13; 267; 270]. Die SGA-Kinder ohne Aufholwachstum bleiben auch später klein [13; 270]. Nur ca. 50% dieser Patienten erreichen eine Endgröße von >-2 SD [210]. Es handelt sich um einen primären Kleinwuchs, den sog. intrauterinen oder SGA-Kleinwuchs [13]. Diesen wiesen alle SGA-Patienten in der vorliegenden Studie auf, so dass nachfolgend der Einfachheit halber nur von SGA gesprochen wird. Hinsichtlich der Körperzusammensetzung ist bei SGA eine Hypotrophie der Muskulatur auffallend [13; 223]. Auch die FM ist reduziert [72; 223]. Im Erwachsenenalter ist das Risiko eines metabolischen Syndroms sowie von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen mit hoher Morbidität und Mortalität v.a. bei SGA-Patienten mit Aufholwachstum erhöht [13; 82; 187; 267].

### **1.3.2.4 Diagnostik und klinische Betreuung**

Nach einer SGA-Geburt bedarf es u.a. dem engmaschigen Messen von KG und KL, um ein etwaiges Aufholwachstum frühzeitig erkennen zu können [268]. Dieses wird unwahrscheinlich, wenn das Kind noch im 2. LJ. zu klein ist [268]. Schlecht wachsende SGA-Kinder können einer rhGH-Therapie zugeführt werden [13; 270]. Die Therapieindikationen, die in dieser Studie auch als Diagnosekriterien für die Zuteilung in die SGA-Untergruppe dienen, lauten [13; 14]:

- SGA bei Geburt: Geburtsgewicht und/oder -länge <-2 SDS
- schwerer Kleinwuchs: KH <-2,5 SDS
- ausbleibendes Aufholwachstum: Wachstumsgeschwindigkeit <0 SDS
- KH-Reduktion: unter den familiären Zielgrößenbereich um mehr als 1 SD

## 1.3.3 Ullrich-Turner-Syndrom

### 1.3.3.1 *Definition und Epidemiologie*

Das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) ist die häufigste syndromale Kleinwuchsstörung bei Mädchen im Kindesalter [13; 193]. Laut Ranke und Saenger (2001) beläuft sich die Inzidenz auf über 1 von 2000 weiblichen Neugeborenen [193]. Pränatal tritt das UTS häufiger auf, da es bei ca. 99% der betroffenen Feten zu einem Spontanabort kommt [13]. Historisch betrachtet, beschrieben einige Forscher im 20. Jahrhundert, wie auch der deutsche Kinderarzt Otto Ullrich, typische Fälle von Patientinnen mit UTS [22; 83]. Der amerikanische Arzt Henry H. Turner veröffentlichte 1938 einen Bericht über sieben Patientinnen mit UTS-Merkmalen wie Infantilismus, Cubitus valgus und Pterygium colli [83]. Erst 1959 wurde die zytogenetische Ursache durch Charles Ford eruiert [66; 78]. Heutzutage definiert sich das UTS aus einer Kombination von charakteristischen körperlichen Merkmalen und dem kompletten oder partiellen Verlust eines X-Chromosoms [193].

### 1.3.3.2 *Ätiologie und Pathogenese*

Die zytogenetische Ursache des UTS besteht in einer gonosomalen Chromosomenaberration [78; 270]. Klassischerweise fehlt ein X-Chromosom in allen Körperzellen, was zu einer Monosomie X mit dem Karyotyp 45,X führt (55% der Fälle) [78; 108; 193; 270]. Diese entsteht meist postzygotisch infolge von Non-Disjunction [66; 78; 101]. Daher kommt es oft zu Mosaikbefunden (45,X/46,XX oder 45,X/46,XY, ca. 25% der Fälle) mit milderem Phänotyp und spontaner Pubertät [78; 101; 108]. Ebenso können strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms wie Isochromosom des langen Armes [i(Xq)], Deletion des kurzen Armes (Xp) oder Ringchromosom X einem UTS zugrunde liegen [13; 78; 101; 270].

### 1.3.3.3 *Klinische Symptome und Komplikationen*

Die Leitsymptome des UTS zeigen sich in Form der Trias: 1. Kleinwuchs, 2. Gonadendysgenese mit ovarieller Insuffizienz und 3. variable dysmorphe Stigmen

bei phänotypisch weiblichen Individuen [13; 101; 187]. Zu diesen Minoranomalien zählen typische klinische Befunde wie z.B.: Epikanthus, Ptosis, weiter Augenabstand, antimongoloide Lidachse, hoher Gaumen, abfallende Mundwinkel, retrovertierte tiefsitzende Ohren, tiefer Haaransatz im Nacken, kurzer Hals, Pterygium coli (Flügelfell) als Ausdruck eines obliterierten Hygroms, Schildthorax mit weit auseinanderstehenden hypoplastischen Mamillen, lymphangiektatische Ödeme an Hand- und Fußrücken, Brachydaktylie mit Metacarpalverkürzung IV und hypoplastischen Nägeln, Cubitus valgus, multiple Pigmentnävi und gedrungenen Körperbau [13; 78; 101; 270]. Fehlbildungen von Herz (z.B. Aortenisthmusstenose, bikuspidale Aortenklappe, valvuläre Aortenstenose und Mitralklappenprolaps) und Nieren (z.B. Doppelnieren und Hufeisennieren) können ebenso auftreten [13; 78; 270]. Bei bestehender Gonadendysgenese mit bindegewebig veränderten Ovarien, sog. Streak-Gonaden, und hypergonadotropem Hypogonadismus kommt es zum Ausbleiben der Pubertät mit primärer Amenorrhö, Infertilität und fehlender Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale [78; 101; 270]. Bei 80% der Mädchen muss die Pubertät mittels Östrogen-Substitution eingeleitet werden [13]. Hinsichtlich des Wachstums weisen die UTS-Mädchen bei Geburt nahezu eine regelrechte KL auf [13]. Im Kleinkindes- und Schulalter wachsen sie jedoch zusehends diskret perzentilenflüchtig, so dass ihre KL am Ende des Kleinkindesalters meist unterhalb der 3. Perzentile liegt [13; 78]. Auch in der Pubertät ist das Wachstum der UTS-Mädchen gegenüber gesunden Mädchen um etwa 5–10 cm reduziert [13]. Laut Ranke und Saenger (2001) liegt die Endgröße der UTS-Mädchen unbehandelt im Mittel bei 145 cm und somit 3 SD unter der normalen Referenzpopulation [13; 193]. Dieser leicht disproportionierte primäre Kleinwuchs ist bei nahezu allen UTS-Patientinnen auf das Fehlen eines SHOX-Allels (short stature homeoboxcontaining gene), dessen Gen im telomerischen pseudoautosomalen Bereich des kurzen Armes des X- und Y-Chromosoms liegt (Xp22.33), zurückzuführen [13; 187; 197; 270]. Aufgrund der chromosomalen Aberration des UTS, fehlt bei diesem stets ein solches SHOX-Allel (SHOX-Haploinsuffizienz) [13; 105]. Auch die beim UTS vorliegende Aneuploidie kann zu einer Störung von Zellproliferation und Wachstum beitragen [13]. Ein Zusammenhang des Kleinwuchses beim UTS mit der WH-Achse liegt in der Regel nicht vor [187].

Die Mortalitätsrate von erwachsenen Frauen mit UTS ist dreifach höher als in der Normalbevölkerung, insbesondere bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen [215]. In der Pubertät und im Erwachsenenalter besteht ein hohes Risiko im Rahmen eines metabolischen Syndroms eine Adipositas und einen Diabetes mellitus zu entwickeln [6; 87]. Das KG und v.a. der BMI der UTS-Mädchen sind im jungen Kindesalter noch normal, ab einem Alter von etwa 9 Jahren kann eine Zunahme des BMI beobachtet werden [19]. Auch die FM ist im Erwachsenenalter erhöht [175]. Die Muskelmasse und deren Metabolismus wurden in einer Studie von Wells et al. (2013) anhand einer Kohorte UTS-Patientinnen zwischen 10 und 18 Jahren mittels Magnetresonanztomographie (MRS) untersucht [261]. Es zeigten sich Abnormitäten wie eine vermehrte anaerobe Glykolyse sowie eine erhöhte Laktat-Produktion während einer kurzzeitigen, hochintensiven körperlichen Bewegung und eine Zunahme der ATP-Produktion bei einer 5-minütigen, niedrigintensiven körperlichen Aktivität [261]. Die geistige Entwicklung und Intelligenz der Mädchen mit UTS sind in der Regel normal [101; 165]. Da bekannt ist, dass UTS-Mädchen oft introvertiert und ängstlich sind mit einer Neigung soziale Kontakte zu vermeiden, untersuchen neuere Studien die Relevanz des Verlusts eines X-Chromosoms für Gehirnstruktur, kognitive Funktion und Verhalten [108].

#### **1.3.3.4 Diagnostik**

Die zytogenetische Diagnostik besteht in der Chromosomenanalyse, die alleine den diagnostischen Beweis eines UTS erbringen kann [13; 78; 108]. Da die klinischen Merkmale der UTS-Patientinnen auch gering ausgeprägt sein können, sollte bei jedem Mädchen mit nichtfamiliärem, unklarem Kleinwuchs eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden [13; 108]. Wichtig sind molekularzytogenetische Untersuchungen bei V.a. ein Mosaik mit einer männlichen Zelllinie (45,X/46,XY), da bei diesem ein erhöhtes Risiko für Gonadoblastome besteht [78; 84; 214]. Im Rahmen der Fehlbildungsdiagnostik müssen etwaige Herzfehler sowie Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege ausgeschlossen werden [78]. Die endokrinologische Diagnostik dient dem Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus sowie des Kleinwuchses (vgl. Kap. 1.3) [78; 108].

## 1.3.4 Wachstumshormontherapie

Nach der Diagnosestellung eines Kleinwuchses sollte eine Therapie eingeleitet werden, die die Normalisierung der Körpergröße und das Erreichen einer Endgröße im genetischen Zielgrößenbereich anstrebt [213]. Je nach Ursache des Kleinwuchses kann dies durch unterschiedliche Therapieformen erreicht werden [213]. Da in dieser Arbeit kleinwüchsige Patienten (GHD-, pGHD-, SGA- und UTS-Patienten) untersucht wurden, die einer Wachstumshormontherapie (WH-Therapie) zugeführt wurden, wird auf diese im Folgenden näher eingegangen.

### 1.3.4.1 Indikationen und Zielsetzungen

Die WH-Therapie ist bei den o.g. kleinwüchsigen Diagnosegruppen im Kindes- und Jugendalter indiziert [13; 14; 55]. Sie wird gegenwärtig auch bei weiteren Indikationen akzeptiert: erwachsener WH-Mangel, Kleinwuchs bei chronischer Niereninsuffizienz, SHOX-Mutation und Prader-Willi-Syndrom [54; 55]. Zielsetzungen einer WH-Therapie im Kindes- und Jugendalter sind [55; 76; 178; 187]:

1. rasches Aufholwachstum mit Erreichen der normalen KH in der Kindheit
2. normales Wachstum im Kindesalter
3. normales Tempo der Entwicklung
4. zeitgerechte Pubertätsentwicklung
5. Verbesserung der Endgröße bzw. normale Größe im Erwachsenenalter

Bei dem **WH-Mangel** ist eine WH-Therapie in Form einer Substitutionstherapie indiziert [12; 13; 14; 187]. Studien zeigen: Je früher die Diagnosestellung und je frühzeitiger der Therapiebeginn, desto größer die erwachsenen Endgröße [96]. Bei der **SGA**-Gruppe mit fehlendem postnatalen Aufholwachstum und auffälligen auxologischen Werten wird in Deutschland individuell ab einem Alter von vier Jahren mit einer WH-Therapie begonnen [13; 14; 54]. Bei einem **UTS** handelt es sich trotz des fehlenden WH-Mangels um eine WH-Therapieindikation mit dem Ziel eine Endgröße von >150 cm zu erreichen [13; 78; 270]. Die Indikationsstellung hat individuell zu erfolgen, da manche Mädchen großer Eltern die Endgröße auch ohne WH-Therapie erreichen, andere akzeptieren ihren Kleinwuchs [78].

## 1.3.4.2 *Rekombinantes humanes Wachstumshormon*

Dr. Maurice Raben führte 1958 erstmals erfolgreich die Behandlung eines 17-jährigen kleinwüchsigen Patienten mit menschlichem Wachstumshormon (WH) durch [184; 186; 187]. Den Einsatz dieses aus Leichenhypophysen extrahierten und gereinigten humanen WH limitierten die begrenzte Verfügbarkeit und das Risiko der Krankheitsübertragung (z.B. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung) [12; 178; 187]. Diese Limitationen führten 1985 zum Abbruch der Behandlungsmethode [178]. Goeddel und seinen Mitarbeitern gelang es 1979 rekombinantes humanes WH (*engl. recombinant growth hormone, rhGH*) herzustellen [64; 79; 185]. Seit 1987 ist dieses für die WH-Therapie in Deutschland zugelassen [187; 270].

## 1.3.4.3 *Therapieschema*

Im Rahmen der WH-Therapie wird das rhGH einmal täglich abends (gemäß der physiologischen, nächtlichen Mehrsekretion) subkutan in den Oberschenkel, Hüfte oder Bauchdecke appliziert [14; 178]. Die Dosis variiert je nach Ursache des Kleinwuchses [14]. Mittels Prädiktionsmodellen kann eine individuelle Therapieoptimierung erreicht werden, indem u.a. das Ansprechen auf rhGH beurteilbar wird (siehe Kap. 1.5, 2.7.4 und 3.4.1.1) [187]. Solche mathematischen Modelle (diagnosespezifische Formeln für WH-Mangel, SGA und UTS) ermöglichen es vor Beginn der rhGH-Therapie das zu erwartende Wachstum abzuschätzen und dieses mit dem unter rhGH tatsächlich beobachteten Wachstum zu vergleichen [186; 187; 190; 191; 192]. Abweichungen voneinander können Fragen bzgl. Compliance oder Vorliegen weiterer Erkrankungen aufwerfen [187]. Im Falle eines **WH-Mangels** wird eine rhGH-Dosis von 25–35 µg/kg KG/d empfohlen [14; 76]. Eine dosisabhängige Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten zwei Therapiejahren wurde in Untersuchungen nachgewiesen [76]. Dadurch muss im Therapieverlauf die Dosis angepasst und evtl. erhöht werden [54; 76]. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind bei einem pädiatrischen Endokrinologen etwa alle 3–6 Monate notwendig [54; 76; 270]. Die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit und die Zunahme der Körpergröße sind wichtige klinische Parameter, um das Ansprechen auf die rhGH-Therapie zu beurteilen [76]. Der therapeutische Erfolg kann v.a. anhand eines adäquaten Aufholwachstums, das im ersten Therapiejahr

>97. Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit liegen sollte und meist anhält bis der genetisch determinierte Wachstumskanal erreicht ist, erlassen werden [55; 270]. Zudem sind regelmäßige Kontrollen der IGF-I bzw. IGF-BP-3-Spiegel, die bei einem Ansprechen auf rhGH ansteigen, durchzuführen [76; 96; 116; 178; 196; 263]. Der IGF-I-Spiegel sollte  $<+2$  SD der Altersnorm liegen [18; 178]. Die rhGH-Therapie sollte beendet werden, wenn eine Wachstumsgeschwindigkeit von  $<2$ cm/Jahr erreicht ist oder ein Knochenalter von  $>16$  Jahren bei Jungen bzw.  $>14$  Jahren bei Mädchen vorliegt [238]. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass das WH einen wichtigen Nutzen für die Knochenmineralisierung und Magermasse aufweist, kardiovaskuläre Risikofaktoren verbessert sowie das viszerale Fettgewebe reduziert [96; 224]. Diese Gründe führten zu der Zulassung und Empfehlung einer lebenslangen rhGH-Therapie in niedrigerer Dosierung bei Erwachsenen mit schwerem WH-Mangel [43; 76; 96; 224; 263]. Bei **SGA**-Patienten wird eine rhGH-Dosis von 35 µg/kg KG/d gewählt [14]. Wegen der normalen endokrinen WH-Sekretion ist eine höhere Dosis als bei Patienten mit WH-Mangel angezeigt [224]. Die Therapiedauer muss von dem Erfolg der Behandlung abhängig gemacht werden [14]. In einer Dosis von 45–50 µg/kg KG/d kommt die rhGH-Therapie des Kleinwuchses beim **UTS** zur Anwendung [14]. Die Dosis wird historisch aufgrund des fehlenden WH-Mangels etwa doppelt so hoch gewählt wie beim WH-Mangel [116; 270]. Für einen nachhaltigen Therapieeffekt sollte die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr  $>97$ . Perzentile der Altersnorm liegen [14].

#### 1.3.4.4 Therapieeffekte

Erfahrungsgemäß ist bei Patienten mit **WH-Mangel** das Ansprechen auf die rhGH-Therapie besonders eindrucksvoll im ersten Therapiejahr [178]. In der Regel kann eine mindestens doppelte so hohe Wachstumsgeschwindigkeit konstatiert werden [178]. Die KH des familiären Zielbereiches (Catch-up-Wachstum) wird meist erreicht, wenn das Aufholwachstum vor Pubertätsbeginn abgeschlossen ist [13; 14]. Die veränderte Körperzusammensetzung normalisiert sich unter rhGH [116; 224]. Kuromaru et al. (1998) zeigten in einer Studie mithilfe der BIA,

dass die FM in den ersten drei Monaten der rhGH-Therapie signifikant abnahm, während eine signifikante Zunahme der Muskelmasse zu verzeichnen war [130]. Ähnliche Beobachtungen machten Boot et al. (1997) mittels DXA [23]. Jedoch ist zu beachten, dass ein Zuwachs an Muskelmasse alleine durch die Zunahme der KH unter rhGH bedingt ist [224]. Schweizer et al. (2005) konnten aber auch größenkorrigiert einen signifikanten Anstieg der Muskelmasse und eine signifikante Abnahme der Fettfläche feststellen [224]. Bei einem WH-Mangel kommt es etwa nach einem rhGH-Behandlungsjahr zu einer Normalisierung der Muskelmasse [224]. Mit rhGH behandelte **SGA**-Kinder weisen Studien zufolge einen ähnlichen Wachstumsprofit auf wie UTS-Patientinnen [14]. Der Therapieeffekt ist bei SGA, wahrscheinlich aufgrund der Heterogenität dieser Patientengruppe, interindividuell sehr verschieden [14]. Dass die rhGH-Therapie bei SGA durchaus erfolgsversprechend ist, zeigte eine Meta-Analyse (Maiorana et al., 2009) von vier randomisiert-kontrollierten Studien [145]. Laut dieser konnte eine um 0,9 SDS höhere Endgröße behandelter SGA-Patienten beobachtet werden verglichen mit Unbehandelten, so dass der Größenunterschied im Erwachsenenalter zwischen diesen Gruppen nach acht Behandlungsjahren bei ca. 6 cm lag [145]. Diese Beobachtung resultiert aus einem mehrere Jahre andauernden Aufholwachstum unter rhGH, das im ersten Therapiejahr am deutlichsten ist [33; 267; 268]. Letztlich ist eine Normalisierung der KH der SGA-Kinder mit Kleinwuchs nach 2–3 Jahren möglich [268]. Auch für die Steigerung des Proteinmetabolismus durch die anabole Wirkung des WH und IGF-I sowie für die Veränderung der auffälligen Körperzusammensetzung ist die rhGH-Therapie bei SGA sinnvoll [224]. Leger et al. (1998) konnten eine signifikant größere Zunahme der Muskelmasse und signifikant stärkere Reduktion der FM bei SGA-Patienten unter rhGH als in der unbehandelten gesunden Kontrollgruppe beobachten [139]. Schweizer et al. (2008) zeigten ähnliche Veränderungen in den ersten sechs Monaten unter rhGH auf [223]. Die Muskelmasse bei SGA normalisierte sich nach 24 Monaten unter rhGH noch nicht vollständig [224]. Bei **UTS**-Patientinnen kommt es unter der rhGH-Therapie zu einer Wachstumsbeschleunigung und Vermehrung der Endgröße um ca. 5–7 cm [14]. Folglich ist es möglich, dass diese unter rhGH im Normalbereich liegt [83]. Jedoch profitieren unter den Mädchen mit UTS nicht alle von einer

rhGH-Therapie [14; 116]. Die in Kap. 1.3.3.3 beschriebene altersabhängige Zunahme des BMI sahen Blackett et al. (2000) als einen spezifischen Mechanismus des UTS an und konstatierten, dass ihr BMI durch die rhGH-Therapie unbeeinflusst bleibt [19]. Gravholt et al. (2002) stellten eine FM-Abnahme und LBM-Zunahme bei UTS-Mädchen unter einer rhGH-Therapie über zwei Monate fest [88].

### **1.3.4.5 Nebenwirkungen**

Die rhGH-Therapie, die seit vielen Jahrzehnten an einigen zehntausend Kindern durchgeführt wird, ist als sehr sicher einzustufen [13; 178]. Insgesamt ist die Nebenwirkungsrate relativ gering [178]. Eine seltene Nebenwirkung unter rhGH ist der idiopathische Hirndruck (Pseudotumor cerebri), der gemäß der internationalen Anwendungsbeobachtung KIGS (Kabi International Growth Study) in einem Fall von n = 1414 therapierten Kindern registriert wurde [13; 41]. Des Weiteren kann eine Epiphyseolysis capitis femoris als Nebenwirkung auftreten, deren Häufigkeit durch KIGS mit 1:1115 behandelter Kinder im Jahr 2007 verzeichnet wurde [13; 41]. Im Jahr 2000 beobachtete KIGS in 18 Fällen einen Diabetes mellitus Typ 2 und in 14 Fällen eine Glukoseintoleranz bei insgesamt 23333 Kindern [37]. Trotz der möglichen Reduktion der Insulinsensitivität unter rhGH ist die Inzidenz eines Diabetes mellitus laut KIGS und des Registers der National Cooperative Growth Study (NCGS) mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar [96]. Weitere Nebenwirkungen können sein: Skoliose, Pankreatitis, Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose, Hautirritationen an der Injektionsstelle, lokale Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Lösungsmittel, Weichteilödeme, Kopfschmerzen und transitorische Verhaltensänderungen [14; 96; 178]. Über Langzeitfolgen der rhGH-Therapie ist derzeit noch wenig bekannt [178]. Daten der KIGS und der NCGS weisen darauf hin, dass eine Langzeitanwendung des rhGH nicht mit einem erhöhten Risiko für Malignome assoziiert ist [96; 265]. Insgesamt herrscht der Konsens: Der Nutzen des rhGH überwiegt seine Risiken [96].

## 1.4 Adipositas im Kindes- und Jugendalter

Neben der Patientengruppe mit Kleinwuchs wurden in der vorliegenden Studie auch Patienten mit der Diagnose einer Adipositas untersucht. Da die Adipositas angesichts ihrer Häufigkeit und Prognose zu den bedeutendsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zählt, bedarf sie großer ärztlicher Aufmerksamkeit [254].

### 1.4.1 Definition und Epidemiologie

Eine Adipositas wird definiert als ein gemessen an der Gesamtkörpermasse pathologisch zu hoher Körperfettanteil [124; 140]. Eine exakte Messung der Körperfettmasse ist technisch aufwendig und kostspielig, dadurch wird diese in der Praxis anhand der einfach messbaren Marker des KG und der KH abgeschätzt [124; 254]. Der Body-Mass-Index ( $BMI = \text{KG in kg} / (\text{KH in m})^2$ ) oder auch Körpermassenindex, KMI) ist zur Definition einer Adipositas die international anerkannte Größe [124; 254]. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass dieser ein akzeptables Maß für die Gesamtkörperfettmasse darstellt [126]. Im Erwachsenenalter gelten die von der WHO festgelegten BMI-Grenzwerte einer Adipositas [128]. Im Kindes- und Jugendalter müssen die altersphysiologischen Veränderungen der FM berücksichtigt werden [128]. Da eine gute Korrelation von BMI und FM während der Kindheit besteht, beschreiben der BMI-Verlauf und seine Perzentilen annähernd die physiologische Veränderung der FM in der Kindheit [254]. Daher empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) in Deutschland zur Bestimmung einer Adipositas und somit zur Interpretation des BMI die Benutzung einheitlicher, alters- und geschlechtsspezifischer BMI-Perzentilen (Perzentil-Berechnung nach LMS-Methode von Cole, 1990) [1; 124; 126; 128]. Die BMI-Perzentilenkurven von Kromeyer-Hauschild et al. (2001), deren Referenzwerte anhand deutscher Stichproben erstellt wurden, finden in der Praxis, wie auch in der vorliegenden Studie, weitverbreitete Anwendung [1; 128; 254].

Von der Adipositas muss der Terminus „Übergewicht“ differenziert werden, auch wenn beide Begrifflichkeiten in der Literatur oft inkorrekt synonym verwendet werden [126]. Ein Übergewicht besteht, wenn das körperhöhenbezogene KG ein bestimmtes Maß übersteigt [126]. Adipositas, in deren Definition die erhöhte FM entscheidend ist, ist zwar mit Übergewicht vergesellschaftet, übergewichtige Menschen müssen aber nicht zwangsläufig adipös sein [126]. Zusammenfassend definieren gemäß der aktuell gültigen S2-Leitlinie (2015) der AGA folgende Grenzwerte das Übergewicht und die Adipositas im Kindes- und Jugendalter [1]:

**Tabelle 3:** Definition von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen  
Einteilung von Übergewicht, Adipositas und extremer Adipositas im Kindes- und Jugendalter anhand der BMI-Perzentil-Werte gemäß der AGA.  
Modifizierte Tabelle nach [1]. *BMI*: Body-Mass-Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

<b>Übergewicht</b>	BMI-Perzentile <b>&gt;90–97</b>
<b>Adipositas</b>	BMI-Perzentile <b>&gt;97–99,5</b>
<b>extreme Adipositas</b>	BMI-Perzentile <b>&gt;99,5</b>

Seit den 1980er Jahren sind Schweregrad und Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas nicht nur im Erwachsenenalter, sondern auch bei Kindern und Jugendlichen alarmierend angestiegen [124]. Zunehmende körperliche Inaktivität sowie veränderte Ernährungsgewohnheiten tragen u.a. zu dieser Häufigkeitszunahme bei [124]. In Deutschland ergab sich im Jahr 2006 aus der KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) im Kindes- und Jugendalter eine Prävalenz des Übergewichtes von 15% und der Adipositas von 6,3% [124; 254]. Verglichen mit den Daten der 1980er Jahre stiegen die Prävalenz-Zahlen von Übergewicht um etwa 50% und von Adipositas um ca. 100% an [254]. Zudem hat auch die Anzahl der in den oberen Gewichtsklassen befindlichen Körpergewichte von Kindern und Jugendlichen (u.a. extreme Adipositas) zugenommen [140; 254]. Die resultierenden, ernsten gesundheitlichen und psychosozialen Belastungen Betroffener sowie die enormen Folgekosten für Gesundheitswesen und Sozialversicherungen sind sehr beunruhigend [124]. Die WHO bezeichnet bereits das Übergewicht als globale Epidemie [124].

## 1.4.2 Ätiologie und Pathogenese

Je nach Ätiologie wird eine primäre von einer sekundären Adipositas unterschieden [254]. Von einer **primären Adipositas** spricht man, wenn keine ursächliche Primärerkrankung bekannt ist [254]. In der Regel ist diese multifaktoriell bedingt aus der Wechselwirkung von genetischer Prädisposition und sich zunehmend verändernden gesellschaftlichen Umweltfaktoren sowie Lebensbedingungen (vgl. adipositasfördernde Risikofaktoren, **Tabelle 4**) [99; 107; 124; 254].

**Tabelle 4:** Risikofaktoren einer Adipositas  
 Auflistung der wichtigsten ungünstigen Faktoren, die zu der Manifestation einer Adipositas beitragen.  
 Modifizierte Tabelle nach [124; 140; 253; 254].

Kategorie	Beispiele
<b>Familie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft</li> <li>▪ erhöhte fetale Substratzufuhr bei mütterlicher Adipositas oder Gestationsdiabetes</li> <li>▪ kurze Stilldauer</li> <li>▪ mangelndes Ernährungswissen</li> <li>▪ nachteilige Einkaufs-, Koch- und Ernährungsgewohnheiten</li> <li>▪ mangelnde Vorbildfunktion der Eltern bzgl. Ernährungs- und Bewegungsverhalten</li> </ul>
<b>Ernährung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ übermäßiger Verzehr von fett- und kalorienreichen Nahrungsmitteln, u.a. bedingt durch                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Werbung und Preispolitik</li> <li>○ Überangebot an Verkaufsstätten kindlicher Lebensbereiche (Schule)</li> </ul> </li> <li>▪ häufige energiedichte Zwischenmahlzeiten (Snacks) und zuckerhaltige Getränke</li> </ul>
<b>Sport und Freizeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliche Inaktivität, u.a. bedingt durch:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zunehmende Motorisierung</li> <li>○ unsichere Straßen</li> <li>○ mangelnde Spielflächen</li> </ul> </li> <li>▪ Freizeitangebote mit körperlicher Inaktivität                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wie z.B. Fernsehen und Computerspiele</li> </ul> </li> </ul>
<b>Psychosoziales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedrige soziale Schicht</li> <li>▪ alleinerziehender Elternteil</li> <li>▪ familiäre Deprivation</li> <li>▪ Einzelkind</li> </ul>
<b>Erziehung und Aufklärung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mangelnde Gesundheitserziehung in Kindergärten und Schulen</li> <li>▪ unzureichende Information über Medien</li> <li>▪ keine Aufklärung bei Vorsorgeuntersuchungen beim Kinder-/Hausarzt</li> <li>▪ kulturelle Einflüsse</li> </ul>

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien zufolge besteht eine bis zu 60%ige Heredität im Sinne einer polygenen Adipositas, die früher bei Hungersnöten vorteilig war, heutzutage aber angesichts des Nahrungsüberflusses vieler Länder nachteilig ist [107; 140; 254]. Seltene monogene Formen können eine frühmanifeste Adipositas verursachen, die durch Mutationen z.B. im Leptin-, Leptinrezeptor-, Proopiomelanocortin- oder Melanocortin-4-Rezeptor-Gen bedingt sind [107; 129; 254]. Trotz genetischer Veranlagung entscheiden die Lebensweise und darin vorkommende adipositasfördernde Risikofaktoren in der Umgebung von Kindern und Jugendlichen, die das Ernährungs- und Bewegungsverhalten entscheidend beeinflussen, über das Auftreten einer Adipositas (vgl. **Tabelle 4**) [124; 140; 253; 254]. In sehr viel selteneren Fällen (bei etwa 3% der adipösen Kinder und Jugendlichen) liegt eine **sekundäre Adipositas** vor, bei der die Adipositas ein Symptom einer anderweitig ursächlichen Grunderkrankung ist [124; 254]. Eine Übersicht zu den wichtigsten Ursachen bietet **Tabelle 5** [124; 254]:

**Tabelle 5:** Ursachen einer sekundären Adipositas  
 Auflistung der wichtigsten Ursachen einer sekundären Adipositas.  
 Modifizierte Tabelle nach [124; 254].

Ursachen	Beispiele
<b>genetisch bzw. syndromatisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trisomie 21</li> <li>▪ Prader-Willi-Labhart-Syndrom</li> <li>▪ Laron-Syndrom</li> <li>▪ Sotos-Syndrom</li> <li>▪ Wiedemann-Beckwith-Syndrom</li> <li>▪ Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom</li> <li>▪ Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom</li> </ul>
<b>endokrinologisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wachstumshormonmangel</li> <li>▪ kongenitaler Leptinmangel</li> <li>▪ Fetopathia diabetica</li> <li>▪ Cushing-Syndrom</li> <li>▪ Hypothyreose</li> <li>▪ Pseudo-/Pseudopseudohypoparathyreoidismus</li> </ul>
<b>anderweitig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ZNS-Erkrankungen</li> <li>▪ geistige Behinderung</li> <li>▪ Muskelhypotonie</li> <li>▪ Immobilität</li> <li>▪ Medikamente (z.B. Kortikoide)</li> <li>▪ Psychosoziale Vernachlässigung</li> <li>▪ Depression</li> </ul>

Zentrales Element der Pathogenese einer Adipositas ist das Prinzip der positiven Energiebilanz, wonach die Energieaufnahme den Energieverbrauch übersteigt und folglich zu einer Vergrößerung der Energiespeicher führt [124; 140; 183; 254]. Die Energieaufnahme wird fast ausschließlich durch Nahrung bestimmt [140; 254]. Der Energieverbrauch setzt sich aus dem GU, der Energie für Wachstum und Thermogenese sowie der Energie für körperliche Bewegung zusammen [140; 254]. Dadurch gilt ein erniedrigter GU als prognostisch relevanter Faktor der kindlichen Adipositas-Entstehung [90; 107; 140]. So wurden in einer Untersuchung an Säuglingen, diejenigen im Alter von 12 Monaten adipös, die im 3. Lebensmonat den niedrigsten GU aufwiesen [107]. Werden bestehende Energieüberschüsse als Störfaktoren nicht adäquat beantwortet, dann kann sich eine Adipositas entwickeln [254]. Denn physiologisch werden der Energiegehalt des Körpers und damit das KG sowie die Körperzusammensetzung durch fein abgestimmte Regulationsmechanismen in Homöostase gehalten (durch z.B.: GU, Thermogenese, sympathisches und parasympathisches Nervensystem, Fettoxidation, Adipozytendifferenzierung und endokrinologische Regelkreise) [206; 254]. Pathogenetisch ist eine Adipositas durch eine Fettgewebszunahme des Depotfetts (subkutan und viszeral) und des ektopen Fetts (v.a. in Leber, Muskulatur und Pankreas) gekennzeichnet [49; 63].

### **1.4.3 Klinische Symptome, Komorbiditäten und Spätfolgen**

Adipositas wird in der Gesellschaft überwiegend als kosmetisches Problem erachtet [140]. Doch die große gesundheitspolitische Bedeutung besteht in der Vielzahl der adipositasassoziierten Komorbiditäten und Spätfolgen [140]. Zahlen aus den USA, denen zufolge ca. 280000 Todesfälle/Jahr auf die Adipositas mit ihren Folgeerkrankungen zurückgeführt werden, sind besonders erschreckend [1; 140; 155]. Damit stellt im Erwachsenenalter nach dem Rauchen die Adipositas die zweithäufigste Todesursache dar [1; 140; 155]. Laut AGA ist die Adipositas heutzutage eine bedeutende chronische Krankheit, die nicht nur als biologische Variante anzusehen ist [1; 140]. Während bei adipösen Erwachsenen häufig eine jahrelange Adipositas-Anamnese eruierbar ist, zeigen Kinder und Jugendliche

meist keine subjektiven Beschwerden und nur eine diskrete Symptomatik adipositasassoziierter Erkrankungen, deren Relevanz oft unterschätzt wird [107].

Das größte Leiden der Kinder und Jugendlichen stellen psychosoziale Probleme dar [107; 140; 253]. Studien ergaben, dass adipöse Kinder als Freund und Spielkamerad kaum erwünscht sind [107; 140]. Auch im Jugend- und Erwachsenenalter ergeben sich Probleme in Form von schlechteren Ausbildungsabschlüssen, selteneren stabilen Partnerschaften und geringerem Einkommen als bei Normalgewichtigen [107; 124; 140]. Letztlich besteht ein Circulus vitiosus: Adipositas führt durch Verspottung und Diskriminierung zur sozialen Außenseiterposition, diese bedingt Frustration, reduziertes Selbstwertgefühl und depressive Stimmung und dadurch kommt es meist zu einer Verstärkung der Adipositas [107]. In der äußerlich-klinischen Betrachtung fällt bei der alimentär bedingten Adipositas eine gleichermaßen über den gesamten Körper verteilte Vermehrung des Fettgewebes auf [52]. Das Längenwachstum und die Knochenreife sind regelmäßig akzeleriert und folglich die KH überdurchschnittlich (Adiposogigantismus) [1; 52; 124]. Des Weiteren wurde beobachtet, dass Körperfett und BMI im Kindesalter (v.a. bei Mädchen) positiv mit einem früheren Pubertätseintritt korrelieren können [42; 118]. Die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale ist bei adipösen Mädchen oft beschleunigt (z.B. frühere Menarche), während diese bei adipösen Jungen auch verzögert entwickelt sein können (relativer Hypogonadismus) [124]. Ein Mikropenis wird durch den im Fettpolster verschwindenden, eher kleinen Penis vorgetäuscht (Pseudohypogonitalismus) [1; 52]. Zudem kann bei adipösen Jungen eine Pseudogynäkomastie oder bei endokriner Störung eine echte Gynäkomastie vorliegen [52; 124]. Striae distensae manifestieren sich bei ausgeprägter Adipositas [52; 124]. Auch wenn die Komplikationen einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter oft noch nicht klinisch manifest sind, können pathologische Laborveränderungen bereits erfasst werden [107; 140]. Einer aktuellen Studie zufolge weisen 86% der Kinder mindestens einen und 9% der Kinder alle vier Komponenten des metabolischen Syndroms (Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Hyperinsulinismus bzw. gestörte Glukosetoleranz) auf [107]. In Gegenüberstellung lagen bei keinem normalgewichtigen Kind alle vier Faktoren vor, lediglich bei 20% gesunder Kinder war ein Faktor festzustellen

[107]. Bereits bei 30% aller übergewichtigen Kinder zeigt sich eine arterielle Hypertonie und bei adipösen Patienten konnte bereits im 12. LJ. eine um etwa 25% vergrößerte linksventrikuläre Muskelmasse nachgewiesen werden [107]. Des Weiteren konstatierte die Murnauer Komorbiditätsstudie von 1998–2001 (n = 520) folgende prozentuale Häufigkeiten von Begleit- und Folgeerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas in Deutschland: 35% (prä-)metabolisches Syndrom, 6% Störungen im Glukosestoffwechsel, 1% Diabetes mellitus Typ II, 30% Steatosis hepatis, 2% Cholelithiasis, 35% orthopädische Folgestörungen sowie erhebliche Störungen der psychosozialen Entwicklung und Lebensqualität [151; 253]. Auch respiratorische Erkrankungen (Asthma bronchiale, obstruktives Schlafapnoesyndrom etc.) treten bei adipösen Kindern und Jugendlichen häufig auf [107]. Das Risiko eines Weiterbestehens der kindlichen Adipositas im Erwachsenenalter, liegt bei 4–10-jährigen adipösen Kindern bei 30% und bei 11–17-Jährigen bei 50% [107]. Prognostisch relevante Faktoren der Persistenz sind: frühzeitiger Beginn der Gewichtsstörung, extremes Übergewicht, Fortdauer der Adipositas bis nach der Pubertät und Übergewicht der Eltern [140]. Angesichts der hohen Transferzahlen sind die adipositasassoziierten Erkrankungen des Erwachsenen Folgen kindlichen Übergewichts [107]. Die Häufigkeit, Schwere und Chronizität dieser Spätfolgen erklären das langfristig erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher [140; 253]. Must et al. (1992) zeigten, dass diese auch nach 55 Jahren erhöht waren, unabhängig vom erwachsenen KG [140; 167]. Solomon et al. (1997) konstatierten eine geringere Lebenserwartung adipöser Jugendlicher [140; 233].

#### 1.4.4 Diagnostik

Die Diagnostik der Adipositas im Kindes- und Jugendalter beruht laut der aktuellen S2-Leitlinie der AGA auf zwei großen Bereichen: 1. der klinisch-somatischen und laborchemischen Diagnostik und 2. der psychologischen, psychosozialen und Verhaltensdiagnostik [1; 201]. Die Zielsetzungen der **klinisch-somatischen** und **laborchemischen** Diagnostik bestehen in dem Erheben des Ausmaßes der Adipositas, dem Ausschluss von ursächlichen Grunderkrankungen und dem Erfassen der medizinischen Folgen [1; 124; 201]. Im Rahmen einer ausführlichen

Anamnese werden der Verlauf der Gewichtsentwicklung, die Lebensweise (u.a. auch ethnische Herkunft), die Ernährungsgewohnheiten und das Freizeitverhalten eruiert [1; 52; 124]. Die Familienanamnese beinhaltet Fragen zu KH und KG der Familienmitglieder sowie zu Adipositas-relevanten Familienerkrankungen [1; 52; 124]. In der körperlichen Untersuchung werden inspektorisch der Fettverteilungstyp, Zeichen einer Insulinresistenz (Acanthosis nigricans) oder einer Virilisierung bzw. eines Hirsutismus und das Pubertätsstadium dokumentiert [1; 124; 201]. Die anthropometrische Messung besteht in der Erfassung von KH, KG, BMI (BMI-Perzentile und -SDS, CAVE: BMI zur Identifizierung therapiebedürftiger adipöser Patienten hat hohe Spezifität bei geringer Sensitivität) und Taillen- bzw. Hüftumfang (bei Jugendlichen >15. LJ.) [1; 124; 126; 201]. Zudem müssen systolischer und diastolischer Blutdruck immer gemessen werden [1; 52; 124]. Weiterführende diagnostische Unternehmungen können folgen wie z.B. Schlaf-Apnoe-Screening, Sonografie (Leber, Gallenblase, Ovarien etc.), orthopädische Untersuchung, Messung der Trizeps-Hautfaltendicke oder BIA- bzw. DXA-Untersuchungen [1; 2; 52; 201]. Gesundheitsrisiken und Komorbiditäten sollten durch laborchemische Befunde erkannt werden (zu bestimmen sind stets u.a.: Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Transaminasen, TSH und Glukose nüchtern) [1; 201]. Das zweite zentrale Element der Diagnostik ist die Dokumentation des **Verhaltens** sowie **psychologischer** und **psychosozialer** Aspekte des Patienten [1]. Schwerwiegende psychiatrische Grunderkrankungen (z.B. Depression und Bulimie), für die eine Adipositas-Therapie kontraindiziert sein kann, müssen zuvor ausgeschlossen werden [1].

## 1.4.5 Therapie

Die Intention der Adipositas-Behandlung besteht nicht in der KG-Abnahme, sondern in der Stabilisierung des reduzierten KG auf niedrigerem Niveau und somit in der Etablierung eines neuen Energiegleichgewichtes [124; 254]. Kinder haben im Gegensatz zu Erwachsenen den Vorteil durch ein stabiles KG bei gleichzeitigem Wachstum der KH langfristig eine BMI-Reduktion zu erreichen [124; 140].

## **1.4.5.1 Indikationen und Zielsetzungen**

Die Indikation zu einer Adipositas-Therapie wird individuell in Abhängigkeit von dem Adipositas-Schweregrad und dem Vorliegen von Komorbiditäten gestellt [254]. Kontraindikationen sind unzureichende Motivation und Gruppenfähigkeit bzw. intellektuelle Handicaps und sekundäre Adipositas-Formen [1]. Die Adipositas-Therapie beinhaltet folgende Ziele, die unterstützend durch spezielle Schulungsprogramme erreicht werden können [1]:

1. langfristige Reduktion und Stabilisierung von KG und FM
2. verbessernde Veränderung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens
3. Verbesserung der Komorbiditäten
4. Förderung der normalen körperlichen und psychosozialen Entwicklung
5. Vermeidung unerwünschter Therapieeffekte

## **1.4.5.2 Therapieprogramm**

Ein multidisziplinäres und multimodales Therapieprogramm in der Dreifachkombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie wird zur Behandlung einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfohlen [1; 2; 140]. Dieses sollte aus präventiver Sicht so früh wie möglich initiiert werden und sich aus zwei Phasen zusammensetzen: 1. Gewichtsreduktion und 2. Stabilisierung des reduzierten KG [2; 254]. Folglich bedarf es eines langfristigen Konzeptes [1; 124; 254]. Denn kurzfristig ausgerichtete Maßnahmen, führen zwar zu einer schnellen Gewichtsreduktion, aber auch fast immer zu einem Wiederanstieg des KG (Jojo-Effekt) [124; 140; 254]. Die besten Aussichten auf einen Langzeiterfolg zeigen sich in einem ambulanten Therapieprogramm, da das häusliche und soziale Umfeld integriert sowie eine längerfristige Betreuung ermöglicht werden kann [1; 124; 205; 254]. Eine stationäre Therapie findet nur unter besonderen Umständen statt [1]. Zentraler Baustein der Adipositas-Therapie und der Patientenschulung ist die unter Ziel 2 (vgl. Kap. 1.4.5.1) genannte Modifikation der Lebensgewohnheiten gepaart mit verhaltenstherapeutischen Elementen [1; 254]. Diese strebt eine Veränderung der Energiebilanz des Körpers an: Reduktion der Energiezufuhr durch Ernährungsumstellung und Steigerung des Energieverbrauches durch

vermehrte körperliche Aktivität [140; 254]. Die Veränderung des **Ernährungsverhaltens** durch Umstellung der Essgewohnheiten erfolgt auf Grundlage der optimierten Mischkost (angestrebte Energiezufuhr: ca. 15% Proteine, 30% Fette und 55% Kohlenhydrate) [1; 124]. Der Verzehr von Lebensmitteln mit hoher Nährstoffdichte bei niedrigem Energiegehalt (z.B. Obst, Gemüse und Vollkorngetreideprodukte) wird empfohlen, um trotz Energierestriktion ausreichend Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente aufnehmen zu können [1; 124]. Reichlich sollten Getränke (möglichst energiefrei und mind. 1,5 l/d) und pflanzliche Lebensmittel konsumiert werden, mäßig tierische Produkte und sparsam fett- und zuckerreiche Nahrungsmittel [1; 140]. Ampelfarben helfen die Wahl der Lebensmittel zu erleichtern [1; 2]. Süßwaren sollte nicht komplett gemieden werden, sondern nur in geringeren Mengen verzehrt werden [1]. Zur Vermeidung des unkontrollierten „Zwischendurchessens“ sollte ein strukturierter Mahlzeitenrhythmus mit drei Hauptmahlzeiten und bis zu zwei Zwischenmahlzeiten eingehalten werden [1; 124]. Das Führen eines Ernährungsprotokolls wird empfohlen [1]. Aufgrund der potentiellen medizinischen Risiken (z.B. Gefahr von Wachstumsstörungen) und des fehlenden Langzeiterfolges sollten strikte Diäten oder extrem einseitige Ernährungsformen vermieden werden [2; 124; 140]. Primäre Ziele der Veränderung des **Bewegungsverhaltens** sind die Steigerung der Alltagsaktivität (langfristig am effektivsten durch z.B. Treppe statt Aufzug, Fahrrad statt Bus), die Reduktion der körperlichen Inaktivität (z.B. max. 45 min Fernsehen pro Tag) und die Anleitung zum körperlichen Training durch theoretische Wissensvermittlung und praktische Umsetzung (Ausdauertraining (z.B. Walken, Schwimmen, Radfahren) plus moderates Krafttraining von mind. 60 min täglich) [2; 124; 140]. Um zugleich die Motivation zu verbessern und der sozialen Isolation entgegen zu wirken, eignet sich die Durchführung in einem Gruppensetting [2; 140]. Die **Verhaltenstherapie** ergänzt die genannten Interventionen [2]. Mittels verschiedener verhaltenstherapeutischer Techniken (z.B. Kontrolle/Stimuluskontrolle, Belohnung, Verstärkung etc.) soll die Motivation des Patienten und seines Umfeldes zu einer dauerhaften Verhaltensänderung gestärkt, das neue Verhalten trainiert und aufrechterhalten werden sowie eine Rückfallsprophylaxe geschaffen werden [2; 124; 140].

### 1.4.5.3 Therapieeffekte

Durch Veränderung des **Ernährungsverhaltens** werden mittels Reduktion der Energieaufnahme eine Abnahme und anschließende Stabilisierung des KG erreicht [140]. Insbesondere Körperfett kann abgebaut werden [140]. Unter dieser Umstellung ist es möglich einen moderaten Gewichtsverlust zu erzielen, der die körperliche Entwicklung des Kindes nicht beeinflusst [140]. Die Veränderung des **Bewegungsverhaltens** führt temporär zu einer Steigerung der KG-Abnahme und langfristig ebenso zu einer KG-Stabilisierung [140]. Durch die Bewegungstherapie ändert sich die Körperzusammensetzung v.a. in Form einer Erhöhung der FFM und hierunter v.a. der Muskelmasse [98; 140]. Die Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bewirkt eine Verbesserung von körperlichem Wohlbefinden, Selbstbewusstsein, geistiger Entwicklung und reduziert adipositasassoziierte Komorbiditäten sowie das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [98; 140; 205]. Mithilfe der **Verhaltenstherapie** entsteht ein strukturierter Rahmen, der u.a. hilft psychosoziale Folgeprobleme zu bewältigen [140]. Dass die genannte therapeutische Dreifachkombination zielführend und wirksam ist, konnten Studien wie die ambulante Adipositas-Schulung „Obeldicks“ von 1999–2002 (n = 132) mit folgenden Ergebnissen zeigen: bei 74% der Teilnehmer verringerte sich das Übergewicht, der SDS-BMI reduzierte sich im Mittel um -0,43 (Streubreite -2,28 bis +0,53), nach Beendigung waren 34% der Kinder nicht mehr adipös und 8% normalgewichtig, die Häufigkeit der Komorbiditäten sank signifikant bei einem langfristigen signifikanten Gewichtsverlust [199; 200; 253].

### 1.4.5.4 Nebenwirkungen

Auch unter den genannten therapeutischen Maßnahmen der Behandlung einer Adipositas können Nebenwirkungen auftreten wie z.B.: Induktion von Essstörungen, Entwicklung von Gallensteinen, Entstehung bzw. Verstärkung orthopädischer Komplikationen bei inadäquater körperlicher Aktivität, Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit (jedoch am ehesten durch Normalisierung des akzelerierten Längenwachstums bedingt), Jojo-Effekt bei zu schneller Gewichtsabnahme und psychische Destabilisierung durch Konfrontation mit dem KG [1].

## 1.5 Begründung und Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit

In der wissenschaftlichen Forschung ist wenig hinsichtlich des GU und seiner Determinanten im Kindes- und Jugendalter bekannt [80].

So konstatierten Goran et al. bereits im Jahre 1994, dass die den GU physiologisch beeinflussenden Faktoren lediglich bei Erwachsenen nachgewiesen wurden, während Daten von Kindern diesbezüglich nur limitiert existieren [80]. Dies veranlasste sie zur Untersuchung des GU von n = 113 präpubertären gesunden Kindern (n = 60 Mädchen, n = 53 Jungen) [80]. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass der Einfluss von Geschlecht, FFM und FM auf den GU von Kindern weitestgehend mit dem der Erwachsenen übereinstimmt [80]. Einige Jahre später proklamierten die Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), die World Health Organization (WHO) und die United Nations University (UNU) in einem Bericht von 2005, dass eine dringende Notwendigkeit ergänzender Studien bzgl. der Beurteilung des GU und Gesamtenergieumsatzes in der pädiatrischen Bevölkerung besteht, um u.a. Gleichungen zur besseren Vorhersage des Nahrungsbedarfs entwickeln zu können [65; 182]. Insbesondere bei Patienten mit verändertem metabolischen Zustand (z.B. durch Erkrankungen) dient die GU-Messung der umfassenden klinischen Einschätzung ihrer individuellen Energiebedürfnisse [182]. So sprachen sich die FAO/WHO/UNU in ihrem Bericht von 2005 u.a. für eine künftige Forschung bzgl. des GU von unterernährten und im Wachstum zurückgebliebenen Kindern aus, verglichen mit Kindern, die ein adäquates Wachstum aufweisen [65]. Darüber hinaus erachteten Psota et al. im Jahr 2013 die Messung des GU sowie der Körperzusammensetzung von übergewichtigen und adipösen Kindern angesichts deren steigender Prävalenz als zunehmend wichtiger werdend, um beispielsweise ihre Nahrungsbedürfnisse abschätzen zu können [182].

Diesem wissenschaftlichen Forschungsbedarf bzgl. des GU im Kindes- und Jugendalter und hierunter insbesondere von pädiatrischen Patienten mit einem veränderten Metabolismus und abweichender Körperzusammensetzung begegnete

die vorliegende Arbeit durch systematische Untersuchung des GU kleinwüchsiger (GHD-, pGHD-, SGA- und UTS-Patienten) sowie adipöser Kinder und Jugendlicher.

In einem **ersten Abschnitt** der Arbeit wurde der **basale GU vor Interventionsbeginn** im Sinne einer rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und einer Lebensstilintervention (LI) bei Adipositas als Ausgangsparameter analysiert. Ziel war es weiterführende Erkenntnisse über den basalen GU und seiner determinierenden Faktoren in diesen beiden Patientengruppen ohne Beeinflussung durch eine Intervention zu gewinnen. Diese Informationen sollten mit weiteren klinischen Charakteristika von Patienten mit Kleinwuchs (z.B. der Körperzusammensetzung) in Zusammenhang gebracht werden, um diese im Einklang miteinander besser verstehen zu können. In der adipösen Patientengruppe sollten diese Erkenntnisse u.a. dazu dienen den Beitrag des GU an der Ätiologie und v.a. nach stattgehabter Manifestation an der Aggravation der Adipositas erforschen zu können. Der aus der basalen GU-Messung diesbezüglich resultierende Informationsgewinn konnte bei den adipösen Patienten u.a. die Festlegung des Therapieschwerpunktes im Rahmen der multimodalen LI (Ernährungs- vs. Bewegungstherapie) unterstützen (vgl. Kap. 1.4.5.2 und 4.2.2). Eine RG bestehend aus gesunden Mädchen wurde bei speziellen basalen Untersuchungen hinzugezogen (siehe Kap. 2.2).

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargelegt, hat der GU klinisch große Bedeutung, aufgrund seiner nicht-invasiven Bestimmbarkeit und seiner Variabilität und Beeinflussbarkeit bei endogenen und exogenen Einflüssen (vgl. Kap. 1.1). So zielte der **zweite Abschnitt** der Studie auf die Beobachtung des **GU unter Intervention** wie der rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und der LI bei Adipositas ab. Im Verlauf dieser Interventionen wurde der GU im Rahmen von zwei Kontrolluntersuchungen nach 6 und 12 Monaten bei den kleinwüchsigen und nach 4–12 und 12–38 Monaten bei den adipösen Patienten erhoben und analysiert. Sowohl die Analyse des basalen GU als auch der GU-Änderung unter Intervention erfolgte zunächst in der kleinwüchsigen und adipösen Patientengruppe getrennt voneinander und anschließend in vergleichender Gegenüberstellung zueinander.

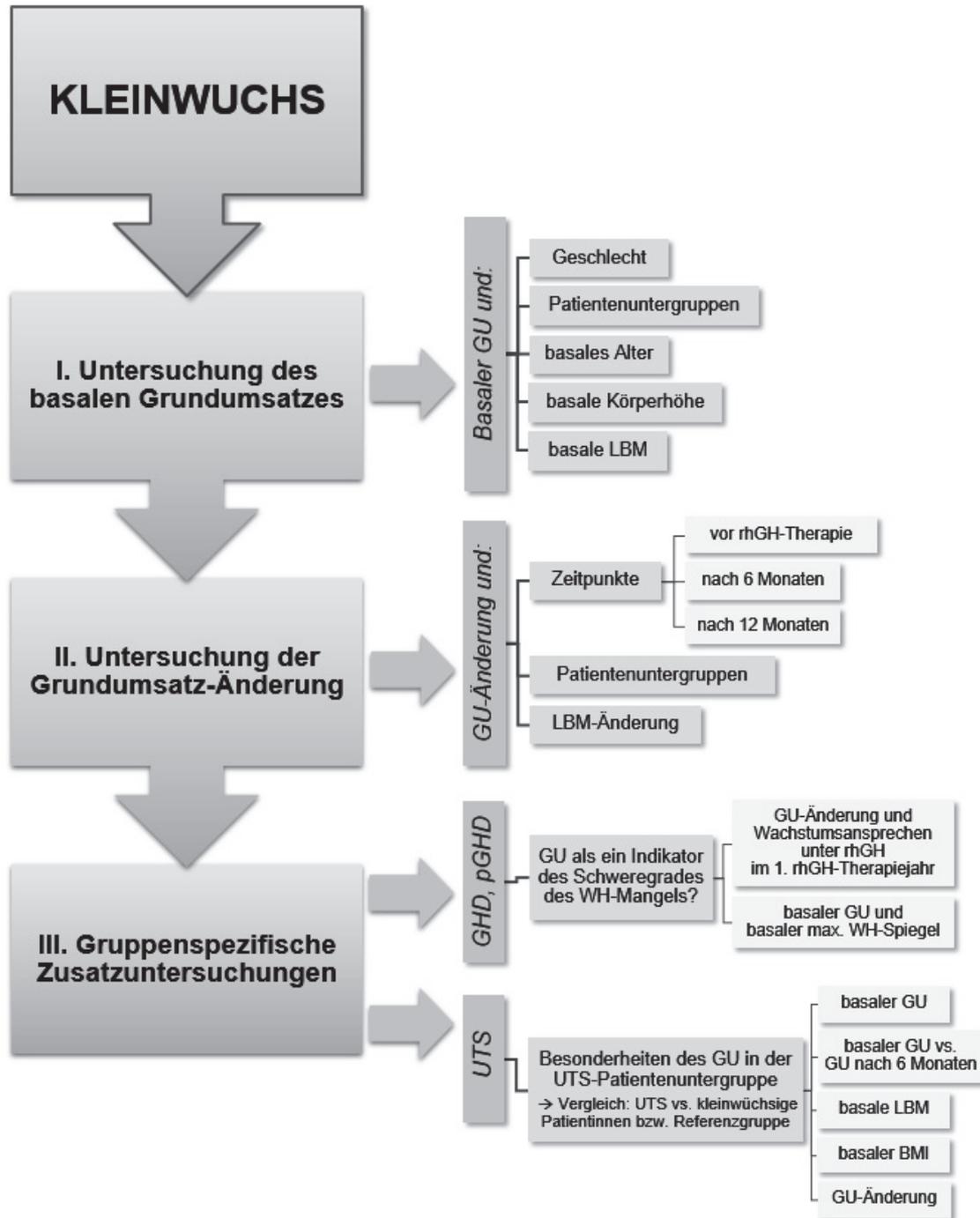
Insgesamt bestand das Ziel der Verlaufsbeobachtungen darin, unter rhGH-Therapie und LI möglicherweise stattgehabte Veränderungen des GU zu erfassen und zu prüfen, ob der GU ein geeigneter Prädiktor des Interventionseffektes bzw. -erfolges sowie der Interventionskontrolle und -sicherheit darstellte. So sollte bei den kleinwüchsigen Patienten u.a. anhand der GU-Veränderung die Optimierung der rhGH-Therapie möglich werden. Auch bei den Patienten mit Adipositas sollte durch Erheben der GU-Änderung unter LI eine evtl. erforderliche Umstellung der Therapieschwerpunkte erkennbar werden (s.o.).

In einem **dritten Abschnitt** der Untersuchungen wurden innerhalb jeder Patientengruppe mit Kleinwuchs bzw. Adipositas **gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen** hinsichtlich ihres GU durchgeführt. Bei den kleinwüchsigen Patienten war im Rahmen dieser Zusatzuntersuchungen von Interesse, ob anhand des **gemessenen GU der Schweregrad des WH-Mangels einschätzbar** war. Für die Quantifizierung der Schwere des WH-Mangels wurde angenommen: Je höher diese, desto stärker war das Wachstumsansprechen in dem ersten Jahr unter rhGH-Therapie (abgeleitet aus einer Studie von Ranke et al. (1999) [190]). Des Weiteren wurde die Schwere des WH-Mangels anhand des max. basalen WH-Spiegels erfasst (je schwerer, desto kleiner der max. WH-Wert). Über diese genannten Parameter sollte die Ausprägung des WH-Mangels mit dem gemessenen GU in Zusammenhang gebracht werden und überprüft werden, ob letztlich der GU ein Indikator war, der den Schweregrad des WH-Mangels anzeigen konnte. Diese Untersuchung erfolgte ausschließlich bei der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe, da diese die Diagnosekriterien eines WH-Mangels vollkommen (GHD) bzw. partiell (pGHD) erfüllten (vgl. Kap. 1.3.1.4). Des Weiteren wurde die Patientenuntergruppe mit **UTS hinsichtlich etwaiger Besonderheiten ihres GU** untersucht. Denn wie in Kap. 1.3.3.3 beschrieben, konnte in einer jüngsten Studie von Wells et al. (2013) bei einer Kohorte UTS-Patientinnen Abnormalitäten im Metabolismus der Skelettmuskulatur festgestellt werden (vermehrte anaerobe Glykolyse, Laktat- und ATP-Produktion) [261]. Da die Muskelmasse einen großen Einfluss auf den GU hat (vgl. Kap. 1.1.4 und 1.2.1), war von großem Interesse, ob sich dies in Form eines deutlich erhöhten GU der UTS-

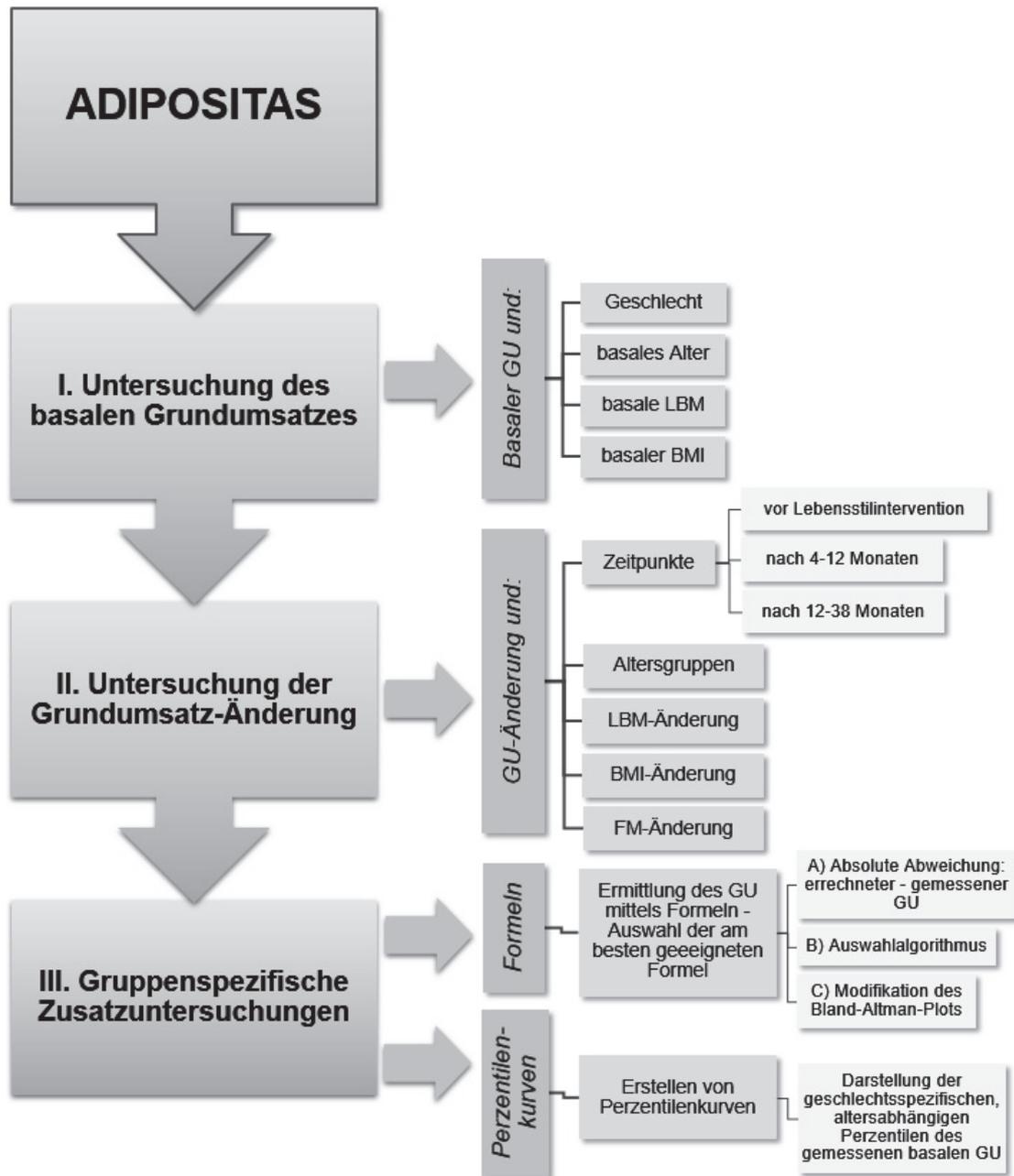
Mädchen zeigte. Bei Adipositas gestalteten sich die gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen praxisorientiert. So sollte in einer ersten Untersuchung die **Auswahl einer für die GU-Berechnung am besten geeigneten Formel** erfolgen. Dieses Vorhaben beruhte auf Beobachtungen der Adipositassprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, bei denen die mittels Harris-Benedict-Gleichung errechneten GU-Werte über den gemessenen lagen. Somit wurde das Ziel verfolgt den GU beispielsweise in Sprechstunden, bei Kontrolluntersuchungen im Rahmen einer LI oder im Falle einer intensivmedizinischen, parenteralen Ernährung zuverlässig, schnell und möglichst ohne aufwendige Messverfahren mithilfe einer geeigneten Formel berechnen zu können. Eine zweite Zusatzuntersuchung der adipösen Patientengruppe zielte auf das Erstellen von geschlechts- und altersabhängigen **Perzentilenkurven des GU** ab. Diese sollten beispielsweise in einer Adipositas-Sprechstunde die Einordnung der Perzentile eines gemessenen oder errechneten GU in eine adipöse Patientenkohorte ermöglichen. Eine Visualisierung des GU für den Patienten und den betreuenden Arzt sowie eine Messkontrolle sollte dadurch möglich werden. Zudem sollte hierüber der Schweregrade einer Adipositas zu jedem Zeitpunkt (vor und im Verlauf einer LI) beurteilbar sein.

## 1.5.1 Flowcharts

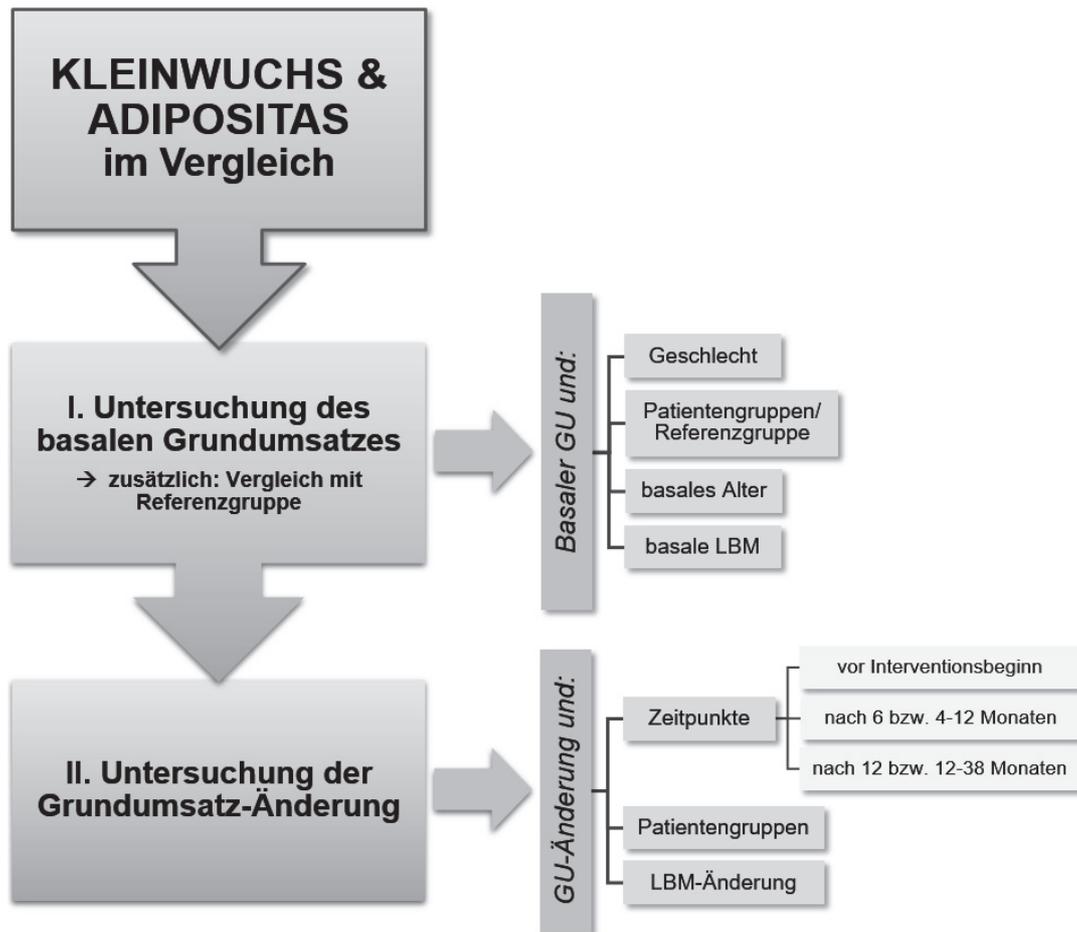
Die erläuterten Zielsetzungen sowie weitere zu untersuchende Aspekte wurden mithilfe von den im Folgenden aufgeführten Flowcharts (Flussdiagramme) für jede Patientengruppe einzeln und in vergleichender Betrachtung grafisch aufgegriffen (vgl. **Abb. 3**, **Abb. 4** und **Abb. 5**). Sie dienten initial der Hypothesenbildung und fungierten im Rahmen der in Kap. 3 erfolgten statistischen Analyse als Basis bzw. Ablaufplan der statistischen Untersuchung.



**Abb. 3:** Flowchart: Kleinwuchs  
 Grafische Zusammenschau der Zielsetzungen als Basis der Hypothesenbildung und statistischen Untersuchung (Ablaufplan).  
 GU: Grundumsatz, LBM: lean body mass = Magermasse, rhGH: rekombinantes humanes Wachstumshormon, GHD: Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, pGHD: Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, WH: Wachstumshormon, max.: maximal, UTS: Ullrich-Turner-Syndrom, vs.: versus.



**Abb. 4:** Flowchart: Adipositas  
 Grafische Zusammenschau der Zielsetzungen als Basis der Hypothesenbildung und statistischen Untersuchung (Ablaufplan).  
*GU*: Grundumsatz, *LBM*: lean body mass = Magermasse, *BMI*: Body-Mass-Index.



**Abb. 5:** Flowchart: Kleinwuchs und Adipositas im Vergleich  
Grafische Zusammenschau der Zielsetzungen als Basis der Hypothesenbildung und statistischen Untersuchung (Ablaufplan).  
GU: Grundumsatz, LBM: lean body mass = Magermasse.

## Kleinwuchs

Aus dem Flowchart leiteten sich folgende Hypothesen bzgl. des basalen GU ab:

- Der basale GU war bei Jungen größer als bei Mädchen.
- Unter den Mädchen war der basale GU der UTS-Patientinnen am größten.
- Der basale GU stieg mit zunehmendem Alter, KH und LBM an.

Unter rhGH-Therapie wurde angenommen, dass der GU und die LBM anstiegen. Gruppenspezifisch wurde bei den GHD- bzw. pGHD-Patienten vermutet, dass der basale GU ein den Schweregrad des WH-Mangels anzeigender Indikator war. Das bedeutete: Je schwerer der WH-Mangel, desto niedriger der basale GU. Etwaige GU-Besonderheiten bei UTS wurden eigens in Kap. 3.5 beleuchtet.

## ***Adipositas***

Folgende Hypothesen ergaben sich anhand des Flowcharts für den basalen GU:

- Der basale GU war bei Jungen größer als bei Mädchen.
- Der basale GU stieg mit zunehmendem Alter, LBM und BMI an.

Unter LI war davon auszugehen, dass sich eine BMI-Reduktion bei gleichzeitiger Zunahme von LBM und GU zeigte. Im Rahmen der gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen wurde erwartet, dass Formeln mit der Bezugsbasis FFM-FM realitätsgetreue GU-Werte berechneten. In Bezug auf die geschlechtsspezifischen und altersabhängigen Perzentilenkurven wurde angenommen, dass die GU-Perzentil-Werte bei den Jungen größer ausfielen als bei den Mädchen.

## ***Kleinwuchs und Adipositas im Vergleich***

Im Patientengruppenvergleich lauteten die Hypothesen bzgl. des basalen GU:

- Der basale GU war bei Jungen größer als bei Mädchen.
- Der basale GU war bei Adipositas größer als bei Kleinwuchs und der RG.
- Der basale GU stieg mit zunehmendem Alter und LBM an.

Hypothetisch wurde unter rhGH bzw. LI formuliert: Der GU- und LBM-Zuwachs war bei den kleinwüchsigen Patienten stärker ausgeprägt als bei den adipösen.

Zusammenfassend lautete die zentrale Hypothese der Arbeit: Unter rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und LI bei Adipositas kam es zu einem Anstieg des GU. Diese Aussage basierte auf folgendem Gedankenkonstrukt (vgl. **Abb. 6**): Gemäß den vorangegangenen Kapiteln besteht ein Zusammenhang von GU und Körperzusammensetzung. Zudem ist bekannt, dass kleinwüchsige und adipöse Patienten Veränderungen in der Körperzusammensetzung (größerer FM-Anteil bei reduzierter FFM bzw. LBM und Muskelmasse) aufweisen. Da die LBM den GU maßgeblich beeinflusst, konnte vor der Intervention bei beiden Patientengruppen ein niedriger GU angenommen werden. Die Interventionsmaßnahmen (rhGH-



## 2 PATIENTEN UND METHODIK

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine gemischte, vorwiegend klinisch retrospektive Longitudinalstudie (Panelstudie) mit teils prospektiven Untersuchungen aus der Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

### 2.1 Patientenkollektive

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte aus pädiatrischen Patientenakten und Untersuchungsdokumentationsbögen in einem Zeitraum von zwei Jahren (2013–2015). Es wurden zwei Patientengruppen untersucht, die sich im Rahmen einer klinischen rhGH-Therapie bzw. LI in dieser Ambulanz in regelmäßigen Intervallen vorstellten. Die erste Gruppe waren kleinwüchsige, die zweite Gruppe adipöse Patienten. Das Patientenkollektiv mit **Kleinwuchs** untergliederte sich in vier weitere Untergruppen (vgl. *Tabelle 6*). Bei den Patientenuntergruppen mit Wachstumshormonmangel (GHD) bzw. partiellm Wachstumshormonmangel (pGHD) lag ein sekundärer Kleinwuchs vor [14; 224; 270]. Einen primären Kleinwuchs wiesen die small for gestational age (SGA) geborene Patientenuntergruppe und die Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) auf [14; 224; 270].

**Tabelle 6:** Übersicht: Untergruppen der Patientengruppe mit Kleinwuchs

Nummerierung der Untergruppe	Untergruppe	Abkürzung
1	Wachstumshormonmangel	GHD
2	partieller Wachstumshormonmangel	pGHD
3	small for gestational age	SGA
4	Ullrich-Turner-Syndrom	UTS

Bei den GHD- bzw. pGHD-Patienten lag meist ein idiopathischer WH-Mangel vor:

**Tabelle 7:** Form und Ätiologie des Wachstumshormonmangels  
 Untergliederung nach der Form und Ätiologie des Wachstumshormonmangels in der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe mit Angabe der jeweiligen absoluten Patientenzahl, Gesamtanzahl: n = 163 (GHD: n = 62, pGHD: n = 101), WH: Wachstumshormon. \*: Panhypopituitarismus bei Hypophysenfehlbildung mit ektoper Neurohypophyse und hypoplastischer Adenohypophyse sowie fehlendem Hypophysenstiel

Form des WH-Mangels	Ätiologie des WH-Mangels	Anzahl der Patienten
angeboren	Hypoplasie der Adenohypophyse	n = 26
erworben	Hirntumor der Hypophysen-Hypothalamus-Region	n = 2
	Kraniopharyngeom	n = 3
	Bestrahlung von Hypophyse/Hypothalamus	n = 4
	Panhypopituitarismus*	n = 1
idiopathisch	nicht bekannt	n = 127

Bei der Intervention der kleinwüchsigen Patienten im Sinne einer rhGH-Therapie handelte sich lediglich bei Patienten mit GHD bzw. pGHD um eine Substitutionstherapie (Dosis: 25–35 µg/kg KG/d), da die SGA- (Dosis: 35 µg/kg KG/d) und UTS-Patienten (Dosis: 45–50 µg/kg KG/d) keinen WH-Mangel aufwiesen [14].

Die Patientengruppe mit **Adipositas**, die einer LI zugeführt wurde [1], wurde nicht weiter patientengruppenintern untergliedert. Es bestand stets eine multifaktoriell bedingte primäre Adipositas mit folgenden Adipositas-Schweregraden (basierend auf [1]): n = 166 mit Adipositas (>97.–99,5. BMI-Perzentile) und n = 147 mit extremer Adipositas (>99,5. BMI-Perzentile), n = 5 fehlende BMI-Werte.

Der Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität Tübingen bei Kleinwuchs von 1998 und erweitert 2002 (Projekt-Nummer: 252/98 und 96/2002) sowie bei Adipositas von 2007 (Projekt-Nummer: 130/2007B01) zugrunde. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

nahmen an der Studie n = 252 Patienten mit Kleinwuchs ( $\sigma$ : n = 160,  $\text{♀}$ : n = 92) und n = 318 Patienten mit Adipositas ( $\sigma$ : n = 160,  $\text{♀}$ : n = 158) teil. Die studienbasierten Daten der kleinwüchsigen Patienten wurden von Mai 1999 bis Juli 2010 und der adipösen Patienten von Juli 2007 bis Oktober 2013 ermittelt.

### 2.1.1 Einschlusskriterien

Die allgemeinen Einschlusskriterien beider Patientengruppen lauteten:

- Patienten mit regelmäßiger Vorstellung in der Wachstums- bzw. Adipositasprechstunde
- Patienten mit Untersuchungen im Rahmen ihrer rhGH-Therapie bzw. LI (speziell für diese Studie wurden keine weiteren und invasiven Untersuchungen (Blutentnahmen, Röntgenaufnahmen etc.) durchgeführt)
- Patienten mit gemessenem basalen GU vor Interventionsbeginn
- Patienten mit mindestens einem weiteren gemessenen GU im Verlauf von 1 und/oder 2 Kontrolluntersuchungen (mit Einschränkungen):
  - stets erforderlich bei Kleinwuchs: nach 6 und/oder 12 Monaten
  - nur falls vorhanden bei Adipositas: nach 4–12 und/oder 12–38 Monaten

#### ***Kleinwuchs***

Die spezifischen kleinwüchsigen Einschlusskriterien gestalteten sich wie folgt:

- Patienten mit einem Vorstellungszeitraum von Mai 1999 bis Juli 2010
- Patienten mit klinischer Diagnose und Indikation zu einer rhGH-Therapie
- Patienten mit den Diagnosen: GHD, pGHD, SGA und UTS

#### ***Adipositas***

Zu den spezifischen Einschlusskriterien der adipösen Patienten zählten:

- Patienten mit einem Vorstellungszeitraum von Juli 2007 bis Oktober 2013

- präpubertäre, pubertäre und postpubertäre Patienten
- Patienten mit klinischer Diagnose und Indikation zu einer LI
- Patienten mit den Kriterien einer Adipositas im Kindes- und Jugendalter
- Patienten mit der Diagnose: multifaktoriell bedingte primäre Adipositas

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien beider Patientengruppen ergaben sich wie folgt:

- gesunde Kinder
- Gesundheitszustände, die den GU-Haushalt anderweitig beeinflussen
- Patienten mit technisch inkorrekten Untersuchungen
- Patienten mit einem RQ >1,5
- Patienten mit fehlendem gemessenen basalen GU

### *Kleinwuchs*

Zu den spezifischen Ausschlusskriterien der kleinwüchsigen Patienten gehörten:

- Patienten mit pubertärem Status
  - Jungen: Hodenvolumen (Orchidometer nach Prader)  $\geq 4$  ml [4]
  - Mädchen: ab Bruststadium B2 nach Tanner [4; 146]
- Patienten mit schweren systemischen oder neurologischen Erkrankungen und resultierenden Zusatzdiagnosen, die die Homöostase des WH-Haushaltes beeinflussen und/oder eine Wachstumsstörung bedingen können und nicht den o.g. vier Patientenuntergruppen zugeordnet werden konnten

### *Adipositas*

Zum speziellen Ausschluss aus der Gruppe der adipösen Patienten führten:

- Patienten mit einem BMI  $\leq 97$ . Perzentile: Über-, Normal-, Untergewicht
- Patienten mit sekundärer Adipositas

### 2.2 Referenzgruppe der gesunden Mädchen

Der kleine, klinisch prospektive Anteil der ansonsten vollständig klinisch retrospektiven Studie bestand in der Datenerhebung von gesunden Mädchen (keine Patienten). Denn für eine adäquate Untersuchung und Beurteilung von möglichen GU-Besonderheiten bei UTS-Mädchen (vgl. Kap. 1.5), war für dieses Patientenkollektiv eine RG aus gesunden Mädchen erforderlich.

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität Tübingen für die GU-Messung und zur Ermittlung der Körperzusammensetzung mittels BIA der gesunden Mädchen wurde 2014 und erweitert 2015 erteilt (Projekt-Nummer: 404/2014B01 und 537/2015B01) [15]. Die Rekrutierung dieser RG erfolgte innerhalb des Kollegen- und Freundeskreis der Mitarbeiter der Universitätsklinik Tübingen [15].

Zu den **Einschlusskriterien** zählten [15]: gesunde Kinder (laut Anamnese), weibliches Geschlecht, präpubertärer Status nach Tanner: Bruststadium B1 [4; 146], Alter zwischen 6 und 12 Jahren und somit annähernd entsprechend der UTS-Patientinnen (3,73–13,65 Jahre, Median: 7,43 Jahre), BMI annähernd entsprechend der UTS-Patientinnen (14,01–23,45 kg/m<sup>2</sup>, Median: 16,00 kg/m<sup>2</sup>).

Die **Ausschlusskriterien** lauteten [15]: männliches Geschlecht, Mädchen mit chronischen Erkrankungen und/oder unter Therapie mit Einfluss auf den GU und dessen Messung, Mädchen mit den Diagnosen: GHD, pGHD, SGA, UTS und Adipositas sowie fehlende Einwilligung. Jedes dieser Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien wurde von N = 20 Mädchen erfüllt.

Die Messungen wurden zwischen Ende Oktober 2015 bis Anfang Januar 2016 durchgeführt. Die erhobenen Daten fanden neben der gesonderten GU-Analyse der UTS-Patientinnen (siehe Kap. 3.5), auch im Rahmen einer vergleichenden Analyse der Ergebnisse gesunder Mädchen, kleinwüchsiger und adipöser Patientinnen Anwendung (siehe Kap. 3.2.3). Alle weiteren Fragestellungen wurden anhand der Patientenkollektive untersucht.

### 2.3 Ablauf der Studie

#### 2.3.1 Sichtung der Patientenakten und Datenerhebung

##### 2.3.1.1 *Patientenkollektive*

Die Datenerhebung des klinisch retrospektiven Studienanteils erfolgte durch Einsicht in pädiatrische Patientenakten und Untersuchungsdokumentationsbögen der Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Akten von Patienten mit bereits abgeschlossener Therapie oder mit einer Vorstellung vor 2010 wurden aus dem endokrinologischen Archiv entliehen. Es wurden insgesamt  $N = 838$  Akten der kleinenwüchsigen und  $N = 546$  Akten der adipösen Patienten eingesehen. Die Datenerhebung betrug zwei Jahre.

Die Studie basierte auf Untersuchungen und Messungen, die im Rahmen der Wachstums- bzw. Adipositassprechstunde (siehe Kap. 2.4 und 2.5) unter der Leitung von Frau Margarethe Kaipf (Studienschwester der pädiatrischen Endokrinologie) in dem Bodycomposition-Labor zu drei Zeitpunkten ermittelt wurden: zur Basisdiagnostik vor Interventionsbeginn (basale Werte) und im Verlauf von zwei Kontrolluntersuchungen. Im Fokus standen die Messung des GU mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube und die der Körperzusammensetzung mittels DXA (siehe Kap. 2.6). Die primär ermittelten Parameter waren: GU basal und GU im Verlauf (bei Kleinwuchs: nach 6 und/oder 12 Monaten, bei Adipositas falls vorhanden: nach 4–12 und/oder 12–38 Monaten). Sekundäre Parameter wurden begleitend zur GU-Messung ermittelt und bei Akteneinsicht erhoben. Diese sind im Anhang der Arbeit in **Tabelle 17** des Kap. 9.1 aufgeführt. Einige Parameter wurden mithilfe des standard deviation score (SDS) in Bezug zu einer Referenzpopulation gesetzt [14]. Die auxologischen Parameter wie KH, KG, Zielgröße und Kopfumfang wurden nach Prader et al. standardisiert [171; 181], der Bauch- und Hüftumfang nach Fredriks et al. [69], der BMI nach Kromeyer-Hauschild et al. [127], das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße nach Niklasson et al. [173] sowie der IGF-I und das IGFBP-3 nach Ranke et al. [195].

### 2.3.1.2 Referenzgruppe der gesunden Mädchen

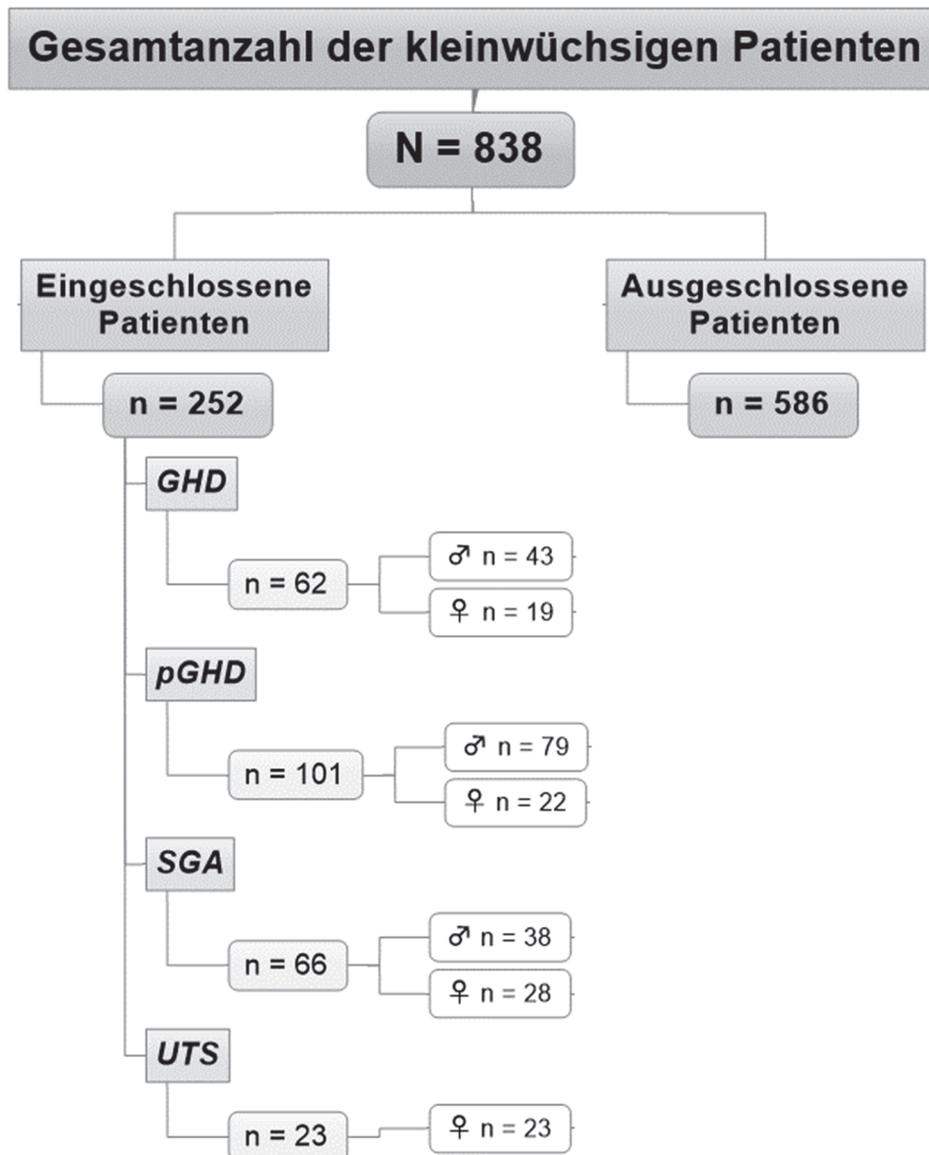
Die Messungen an der gesunden RG fanden in dem Bodycomposition-Labor unter der Leitung von Frau Karin Weber (Mitarbeiterin des Hormonlabors des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen) statt. Es wurde eine etwa 30-minütige, morgendliche, spirometrische GU-Messung in nüchternem Zustand mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube durchgeführt (siehe Kap. 2.6.1). Gleichzeitig wurde die Körperzusammensetzung mittels BIA ermittelt (vgl. Kap. 1.2.3 und Kap. 2.6.3). Der basale GU diente auch in dieser Kohorte als primärer Parameter. Folgende sekundäre Parameter wurden erhoben: Geburtsdatum, Alter, KH, KG, BMI, RQ, BIA: R und  $X_c$ , FM und LBM [15]. Die Untersuchungen waren frei von Schmerzen, Risiken und Nebenwirkungen.

### 2.3.2 Datenselektion und Datengruppierung der Patientenkollektive

#### *Kleinwuchs*

Im Zuge der Einsicht der o.g. N = 838 Akten der kleinwüchsigen Patienten erfolgte der 1. Schritt der Datenselektion bereits während der Datenerhebung durch Anwendung der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien. Daraus ergab sich eine vorübergehende Anzahl der kleinwüchsigen Patienten von n = 352 mit n = 486 ausgeschlossenen Patienten. Der häufigste zum Ausschluss führende Grund war ein nicht gemessener basaler GU-Wert. Denn bei fehlender Nüchternheit oder Unruhe des Patienten, war eine korrekte Durchführung der GU-Messung nicht möglich. Ebenso konnten diese für nicht valide erachtet werden, wenn aufgrund einer fehlerhaft durchgeführten oder vergessenen Kalibrierung des Messgerätes der RQ >1,5 betrug. Um den Effekt einer Intervention (hier: rhGH-Therapie) auf den GU untersuchen zu können, wurden nur kleinwüchsige Patienten eingeschlossen, die mindestens eine weitere GU-Messungen im Verlauf aufwiesen (nach 6 und/oder nach 12 Monaten). Nach Akteneinsicht und stattgehabter Datenerhebung wurden in dem 2. Schritt der Datenselektion die Kleinwuchs-spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien angewendet. Es wurden weitere n = 100 kleinwüchsige Patienten ausgeschlossen, da bei diesem Kollektiv

meist ein pubertärer Status zu verzeichnen war oder diese nicht in die vorgegebenen Patientenuntergruppen (GHD, pGHD, SGA und UTS) zugeordnet werden konnten. Insgesamt wurden  $n = 252$  kleinwüchsige Patienten in die Studie aufgenommen und  $n = 586$  ausgeschlossen (vgl. **Abb. 7**).



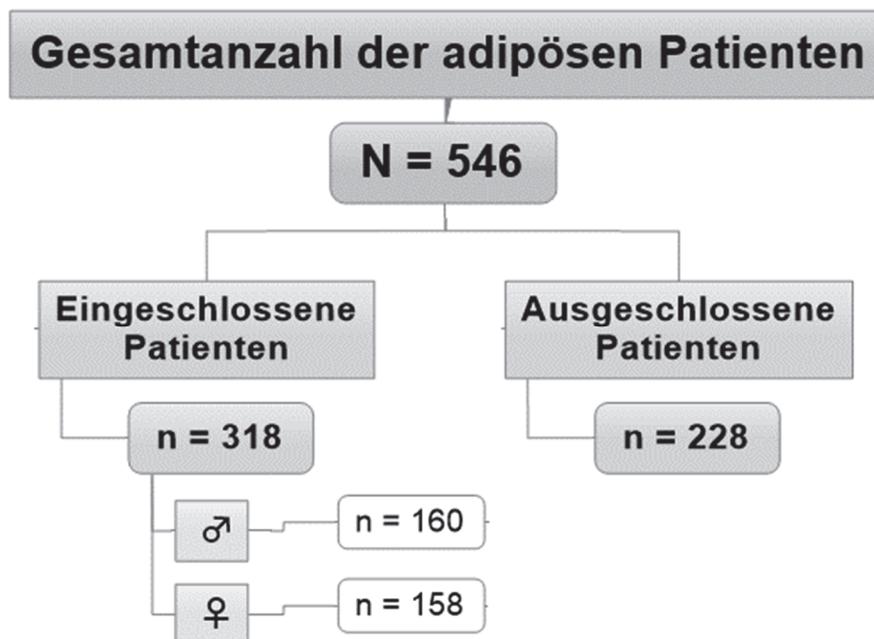
**Abb. 7:** Übersicht: Patientenkollektiv mit Kleinwuchs  
Gesamtanzahl aller eingesehenen Patientenakten  $N = 838$ , endgültig eingeschlossene Patientenanzahl: 1. Schritt:  $n = 352$ , 2. Schritt:  $n = 252 \rightarrow$  insgesamt  $n = 252$ , endgültig ausgeschlossene Patientenanzahl: 1. Schritt:  $n = 486$ , 2. Schritt:  $n = 100 \rightarrow$  insgesamt  $n = 586$ .  
*GHD*: Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, *pGHD*: Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, *SGA*: small for gestational age, *UTS*: Ullrich-Turner-Syndrom, ♂ = Symbol für männliches Geschlecht, ♀ = Symbol für weibliches Geschlecht.

Die Zuordnung der kleinwüchsigen Patienten zu den Patientenuntergruppen erfolgte gemäß den Diagnosekriterien dieser Kleinwuchsdiagnosen. Die Diagnosestellung des WH-Mangels basierte auf den in Kap. 1.3.1.4 genannten Diagnosekriterien [4; 18]. Hinsichtlich der WH-Stimulationstestverfahren mussten sich zur Diagnose eines WH-Mangels in der vorliegenden Studie pathologische WH-Werte in zwei Stimulationstests (Arginin- und Insulintest) oder in einem Stimulationstest (Arginintest) und bei der Messung der nächtlichen WH-Spontansekretion (Peak/Mittel) zeigen. Abweichend von dem WH-Cut-off-Wert der aktuellen Leitlinie (WH-Peak  $<8 \mu\text{g/l}$  (ng/ml)), wurden in dieser Studie die für den Radioimmunassay (RIA) des Hormonlabors spezifischen WH-Cut-off-Werte gewählt [4; 18]. Diese lauteten: Arginintest: WH-Peak  $<7,1 \mu\text{g/l}$  (ng/ml), Insulintest: WH-Peak  $<6,1 \mu\text{g/l}$  (ng/ml), Peak der nächtlichen WH-Spontansekretion  $<7,8 \mu\text{g/l}$  (ng/ml) und Mittel der nächtlichen WH-Spontansekretion  $<3,1 \mu\text{g/l}$  (ng/ml) [18]. Die Untergliederung in die Patientenuntergruppen GHD und pGHD wurde wie folgt unternommen: Patienten, die alle in Kap. 1.3.1.4 genannten Diagnosekriterien erfüllten, wurden als „GHD“ benannt. Einige Patienten erfüllten nicht vollständig alle diese Diagnosekriterien, wurden aber dennoch mit rhGH behandelt, da die damaligen Richtlinien der Wachstumshormonsprechstunde bzgl. des Interventionsbeginnes von denen der jüngsten Zeit differierten. Um das partielle Erfüllen der heutigen Diagnoseleitlinien zu unterstreichen, wurden sie mit „pGHD“ bezeichnet. Als Diagnosekriterien für die SGA-Patientenuntergruppe wurden die gültigen Indikationen der rhGH-Therapie dieser Patienten gewählt, da nur SGA-Patienten mit einer solchen Therapie in die Studie eingeschlossen wurden (vgl. Kap. 1.3.2.4). Die Diagnosekriterien der UTS-Untergruppe lauteten: weibliches Geschlecht, charakteristische körperliche Merkmale, Chromosomenanalyse mit typischem Befund und Kleinwuchs, vgl. Kap. 1.3.3.4 [14; 16].

### ***Adipositas***

Im Rahmen der Datenerhebung der adipösen Patienten wurden N = 546 Akten eingesehen. Der 1. Schritt der Datenselektion erfolgte durch Anwendung der allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden zunächst n = 346 adipöse

Patienten in die Studie integriert und  $n = 200$  Patienten ausgeschlossen. Die häufigsten zum Ausschluss führenden Gründe waren: nicht gemessener basaler GU oder technisch inkorrekte Untersuchungen (z.B.  $RQ > 1,5$ ). Um den basalen GU an einem möglichst großen adipösen Patientenkollektiv untersuchen zu können, wurden zu der tendenziell kleineren Anzahl an adipösen Patienten mit verfügbaren GU-Werten unter LI auch adipöse Patienten mit einem lediglich basal gemessenen GU eingeschlossen. In einem 2. Schritt der Datenselektion wurden gemäß der Adipositas-spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien weitere  $n = 28$  Patienten ausgeschlossen. Bei diesen Patienten lag meist ein Übergewicht vor oder die Diagnose einer multifaktoriell bedingten primären Adipositas konnte nicht gestellt werden. Insgesamt kam es zum Einschluss von  $n = 318$  und zum Ausschluss von  $n = 228$  adipösen Patienten (vgl. **Abb. 8**). Die Diagnosestellung der multifaktoriell bedingten primären Adipositas beruhte auf dem diagnostischen Vorgehen der aktuellen S2-Leitlinie der AGA [1].



**Abb. 8:** Übersicht: Patientenkollektiv mit Adipositas  
Gesamtanzahl aller eingesehenen Patientenakten  $N = 546$ , endgültig eingeschlossene Patientenanzahl: 1. Schritt:  $n = 346$ , 2. Schritt:  $n = 318 \rightarrow$  insgesamt  $n = 318$ , endgültig ausgeschlossene Patientenanzahl: 1. Schritt:  $n = 200$ , 2. Schritt:  $n = 28 \rightarrow$  insgesamt  $n = 228$ .  
 $\sigma$  = Symbol für männliches Geschlecht,  $\rho$  = Symbol für weibliches Geschlecht.

### 2.4 Wachstumssprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

#### 2.4.1 Eingangsuntersuchung

Die Überweisung erfolgte durch niedergelassene Kinderärzte (z.T. Hausärzte) bei V.a. einen pathologischen Wachstumsverlauf. Ziel der ersten Diagnostik war es, den Patienten ganzheitlich unter dem Aspekt seines Wachstumsverhaltens zu untersuchen, um eine exakte Diagnose stellen und eine möglicherweise erforderliche rhGH-Therapie frühzeitig einleiten zu können. Die Eingangsuntersuchung richtete sich nach den in Kap. 1.3 beschriebenen diagnostischen Schritten des Kleinwuchses (Näheres siehe [4]). Eine zielgerichtete Diagnostik bzgl. des Vorliegens eines WH-Mangels, SGA oder UTS wurde gemäß Kap. 1.3.1.4, 1.3.2.4 und 1.3.3.4 veranlasst [4]. Die apparativen Untersuchungen in dem Bodycomposition-Labor vor und unter rhGH-Therapie (wie Messung von GU- und Körperzusammensetzung, siehe Kap. 2.6.1 und 2.6.2) waren schmerzfrei [57].

#### 2.4.2 rhGH-Therapie

Nach Erfüllen der GHD-, pGHD-, SGA- und UTS-Diagnosekriterien wurde gemäß Kap. 1.3.4 eine rhGH-Therapie durchgeführt. Nebenwirkungen waren selten [14].

#### 2.4.3 Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen erfolgten nach 6 bzw. 12 Monaten. Die rhGH-Dosierung wurde stets dem IGF-I-Serum-Spiegel angepasst. Die Compliance war sehr gut. Erfolge zeigten sich durch ein beeindruckendes Aufholwachstum in Richtung des familiären Zielbereiches und anhand einer positiven Beeinflussung von Körperzusammensetzung und GU (siehe Kap. 3) [14].

### 2.5 Adipositassprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Aufgrund von Beobachtung einer zunehmenden Anzahl an adipösen Kindern und Jugendlichen wurde die Adipositassprechstunde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen im Jahr 2007 durch Herrn PD Dr. S. Eehalt etabliert. Die Inhalte basierten auf den Leitlinien der AGA [1].

#### 2.5.1 Eingangsuntersuchung

Eine Eingangsuntersuchung fand auf Empfehlung von niedergelassenen Kinderärzten (z.T. Hausärzten) statt, die die Notwendigkeit einer klinischen Intervention bei ihren adipösen Patienten sahen. Das Ziel der Diagnostik war es, den Patienten ganzheitlich hinsichtlich etwaiger ursächlicher Primärerkrankungen, vorliegender Komorbiditäten sowie seines Gesundheitsrisikos zu erfassen, um die Intervention individuell gestalten zu können. Die apparativen Untersuchungen in dem Bodycomposition-Labor vor und unter LI gestalteten sich wie in den Kap. 2.6.1 und 2.6.2 beschrieben (Näheres siehe [57]).

#### 2.5.2 Lebensstilintervention

Nach erfolgter Eingangsuntersuchung und Erfüllen der Diagnosekriterien wurde bei den adipösen Patienten eine therapeutische LI durchgeführt. Diese basierte auf einem an die Bedürfnisse des Einzelnen angepassten Konzept nach den Zielsetzungen und Empfehlungen der AGA (vgl. Kap. 1.4.5).

#### 2.5.3 Kontrolluntersuchungen

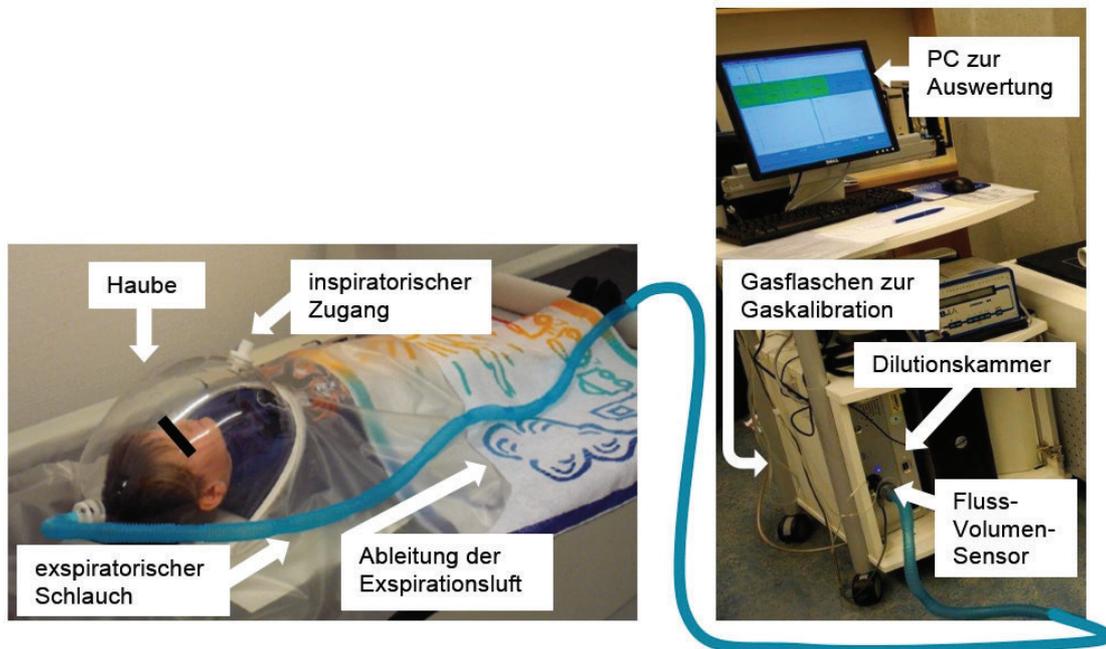
Kontrolluntersuchungen fanden nach 4–12 Monaten und 12–38 Monaten statt. Die Compliance der Patienten mit verfügbaren Verlaufsdaten war gut. Langfristige Erfolge zeigten sich anhand der BMI-Reduktion und durch eine verbessernde Veränderung von Körperzusammensetzung und GU (siehe Kap. 3) [57].

### 2.6 Messmethoden des Bodycomposition-Labors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

#### 2.6.1 Grundumsatzmessung mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube

Die Messung des GU erfolgte in der vorliegenden Studie mithilfe der Methode der indirekten Kalorimetrie mit Haube. Das Spirometrie-Messgerät Vmax EnCore 229 der Firma Cardinal Health (VIASYS Healthcare Hong Kong Ltd.) wurde eingesetzt [15; 29; 221]. Wichtige Voraussetzungen vor Messbeginn waren [15; 252]: morgendliche Messung (8–10 Uhr), Nüchternheit und ruhiger Raum. Zusätzlich wurde ein patientenspezifischer GU-Wert mithilfe der Harris-Benedict-Gleichung durch das Messgerät berechnet (vgl. Kap. 1.1.3) sowie ein GU-Normwert angegeben. Der GU wurde in der Einheit kcal/d gemessen [221]. Indikationen zur klinischen Anwendung waren in dieser Studie rhGH-Therapie, LI sowie die Messung der RG der gesunden Mädchen [221]. Mittels indirekter Kalorimetrie sollte die vom Organismus aufgenommene ( $VO_2$ ) und anschließend im Metabolismus umgesetzte  $O_2$ -Menge sowie die produzierte  $CO_2$ -Menge ( $VCO_2$ ) gemessen werden, um über diese auf den GU schließen zu können (vgl. Kap. 1.1.2.2) [221]. Das Testprinzip beruhte auf einem offenen, spirometrischen System mit getrennten Wegen für die In- und Expirationsluft. Komponenten des Messgerätes waren eine durchsichtige, abdichtende Plastikhaube, ein Fluss-Volumen-Sensor und eine Dilutionskammer zur Gasanalyse, die über ein Schlauchsystem verbunden wurden [221]. Eine integrierte Pumpe zur Ableitung der Atemgase sollte eine gefährliche  $CO_2$ -Akkumulation vermeiden [221; 237]. Zwei Gasflaschen dienten der Gaskalibration vor jeder Patientenmessung (siehe Kap. 2.6.4) [221]. Der Messablauf gestaltete sich wie folgt (vgl. **Abb. 9**) [29; 221; 237; 252]: Der Patient lag auf der Untersuchungsfläche in der Messvorrichtung. Über den Kopf des Patienten wurde die Plastikhaube gesetzt. Der Patient atmete über den in der Haube integrierten inspiratorischen Zugang Frischluft der Umgebung ein. Mithilfe des expiratorischen Schlauchs wurde die Expirationsluft des Patienten kontinuierlich abgesaugt, über den Fluss-Volumen-Sensor in die Dilutionskammer geleitet und dort mittels Dilutionsmethode analysiert. Es wurden der in- bzw.

expiratorische Fluss und die O<sub>2</sub>- sowie CO<sub>2</sub>-Teilkonzentration der Expirationsluft gemessen, wobei diese auf Standardbedingungen (STPD, *engl. standard, temperatur, pressure, dry* mit 0°C, 760 mmHg, Trockenheit) umgerechnet wurden. Das Messgerät ermittelte die O<sub>2</sub>-Aufnahme (VO<sub>2</sub>) sowie CO<sub>2</sub>-Produktion (VCO<sub>2</sub>) über die Zeit, errechnete anhand dieser Parameter den RQ und bestimmte indirekt durch Berechnung mithilfe der Gleichung nach Weir (Nr. 12, *GU [kcal/d] = ((3,941 × VO<sub>2</sub> [l/min]) × 1440) + ((1,106 × VCO<sub>2</sub> [l/min]) × 1440)* den GU-Wert (vgl. Kap. 1.1.2.2) [106; 198; 255]. Pro Patient fand eine 15- bis 20-minütige, schmerzfreie Messung statt. Die Auswertung erfolgte mithilfe der Vmax EnCore 229-Software [221]. Messfehler entstanden bei Stress bzw. Aufregung des Patienten, bei Änderungen der Atemmuster und bei Missachten der o.g. Voraussetzungen. Dies beeinflusste über die Änderung der Gaskonzentrationen die GU-Messung [237]. Bei unphysiologisch hohen bzw. niedrigen RQ-Werten wurde nach technischen Messfehlern gefahndet, wobei diese aufgrund der regelmäßig durchgeführten Qualitätskontrolle minimiert werden sollten (siehe Kap. 2.6.4).



**Abb. 9:** Schematische Darstellung der GU-Messung mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube des Bodycomposition-Labors  
Der Messablauf ist dem Text zu entnehmen.  
Die Aufnahmen wurden mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. G. Binder und Herrn PD Dr. R. Schweizer zur Verfügung gestellt.

### 2.6.2 Körperzusammensetzungsmessung mittels DXA

In der vorliegenden Studie wurde die Körperzusammensetzung mithilfe der Methode der Dual X-ray Absorptiometrie (DXA) am Gerät LUNAR DPX NT EnCore der Firma GE Healthcare (Global Headquarters, Chalfont St. Giles United Kingdom) gemessen [220]. Messgegenstand war die Ganzkörperzusammensetzung (*engl. total body composition*) und ihre Anteile wie FM, LBM, BM sowie die Flächen-Knochenmineraldichte (*engl. area bone-mineral-density, aBMD*) [220]. Die FM, LBM und BM wurden jeweils in der Einheit g angegeben, die aBMD in der Einheit  $\text{g}/\text{cm}^2$  [220]. Die Normwerte waren alters- und geschlechtsabhängig [220]. Um größenabhängige Veränderungen zu berücksichtigen, wurde das Größenalter angegeben [220]. In dieser Studie waren rhGH-Therapie und Adipositas die Indikationen zur klinischen Anwendung [220]. Das Testprinzip der eingesetzten DXA entsprach der in Kap. 1.2.2 erläuterten Methode. Es bestand in einer Schwächung von Röntgenstrahlen zweier verschiedener Wellenlängen, die das Gewebe des Patienten durchstrahlten [220; 246]. Das Messgerät setzte sich aus einem Scannertisch zusammen, der als Untersuchungsliege zur Bildaufnahme fungierte und in dem sich u.a. eine von einer Bleioxidabschirmung umgebene, beweglich gelagerte Röntgenröhre befand [220; 246]. Des Weiteren war ein Scannerarm in Form eines C-Bogens mit integriertem Detektorsystem Bestandteil des Messaufbaus (vgl. **Abb. 10**) [220; 246]. Der Messablauf gestaltete sich wie folgt [74; 220; 246]: Vor der ersten Messung des Tages wurde eine Qualitätskontrolle durchgeführt (siehe Kap. 2.6.4). Der Patient wurde auf der Liegematte des Scannertisches mithilfe eingezeichneter Linien exakt gelagert. Die in den Scannertisch integrierte Blende öffnete sich, so dass über diese ein von der Röntgenröhre erzeugter dünner Röntgenstrahl entweichen konnte, der durch den Patienten reichte. Die hierbei eingesetzte Röntgenstrahlung war mit einer Hauteintrittsbelastung von 0,1–0,6  $\mu\text{Gy}$  und einer effektiven Dosis von  $<10 \mu\text{Sv}$  [219] sehr gering (Vergleich Strahlenbelastung durch eine a.p.-Röntgen-Thoraxaufnahme: 300  $\mu\text{Gy}$ ). Nach Durchtritt durch den Körper wurden die abgeschwächten Röntgenstrahlen mithilfe des Detektorsystems des Scannerarms registriert. Aufgrund der beweglichen Lagerung des Scannerarms und der Röntgenröhre konnten

schrittweise die Körperregionen des Patienten gescannt und als Scanbild aufgezeichnet werden. Anhand der Schwächung der Röntgenstrahlung, die je nach Zusammensetzung des Gewebes unterschiedlich stark ausgeprägt war, konnten folgende Parameter mithilfe eines computerisierten Algorithmus (enCORE 2007-Software) angegeben werden: FM, LBM, BM, Weichgewebs- und Gesamtmasse sowie aBMD. Es fand stets eine schmerzfreie Messung von 10- bis 20-minütiger Dauer statt. Dies geschah zeitgleich mit der GU-Messung mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube, sodass kein zusätzlicher Zeitaufwand entstand [245]. Fehlerquellen ergaben sich bei falscher Positionierung oder bei Bewegungen des Patienten während der Messung. Diese technischen Fehler konnten gering gehalten werden, denn das Gerät meldete eine falsche Patientenposition und forderte den Messleiter ggf. zum Neupositionieren des Patienten auf [220].



**Abb. 10:** Schematische Darstellung der Messung der Körperzusammensetzung mittels DXA des Bodycomposition-Labors  
Der Messablauf ist dem Text zu entnehmen.  
Die Aufnahmen wurden mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. G. Binder und Herrn PD Dr. R. Schweizer zur Verfügung gestellt.

### 2.6.3 Körperzusammensetzungsmessung mittels BIA

Die Körperzusammensetzung der gesunden Mädchen wurde mithilfe der BIA gemessen, da die Anwendung von Röntgenstrahlen (wie bei der DXA) vermieden werden sollte. Zum Einsatz kam das Impedanzanalyse-Gerät B.I.A. 2000-M (0,1–0,8 mA und 1,5, 50, 100 kHz, MF-BIA) mit der Software Nutri 4 (Fa. Data Input GmbH, Hofheim). Die 3-minütige Messung fand am Morgen, nüchtern, am liegenden und entkleideten (Unterwäsche) Probanden statt [57; 245]. Die Methode beruhte auf dem in Kap. 1.2.3 erläuterten Prinzip. Die Resistance und Reactance wurden gemessen, daraus die Impedanz und der Phasenwinkel bestimmt sowie mittels Formeln die Körperkompartimente TBW, ECW, ICW, ECM, BCM, FM, FFM und LBM berechnet [57; 194; 245]. Zeitgleich wurde der GU gemäß Kap. 2.6.1 spirometrisch gemessen [57; 245]. Für valide Messergebnisse galt es die standardisierten Messbedingungen zu beachten [194]. Aufgrund der unzureichenden Sensitivität der BIA bei adipösen und anderweitig Kranken [164], kam die DXA als Messmethode nur bei der RG der gesunden Mädchen dieser Arbeit zum Einsatz. Die FFM-Werte der DXA korrelierten gut mit denjenigen der BIA.

### 2.6.4 Überprüfung der Messmethoden - Qualitätskontrolle

Um technische Messfehler zu reduzieren und valide Messergebnisse zu erzeugen, wurden stets Qualitätskontrollen und -sicherungen durchgeführt. Die Qualitätskontrollen der **indirekten Kalorimetrie mit Haube** erfolgten mittels Volumenkalibration (einmal täglich vor der 1. Messung) und Gaskalibration (vor jeder Messung) [221; 252]. Bei der Volumenkalibration mussten mithilfe einer Kalibrationspumpe erzeugte Fluss-Kurven in einem vorgegebenen Flussbereich liegen [221; 252]. Bei der Gaskalibration wurden zwei Gasflaschen mit je einem Eichgas unterschiedlicher Konzentration (Cal-Gas 1: CO<sub>2</sub> 4 Vol%, O<sub>2</sub> 16 Vol%, Rest Stickstoff und Cal-Gas 2: CO<sub>2</sub> 0 Vol%, O<sub>2</sub> 26 Vol%, Rest Stickstoff) über ein Schlauchsystem an die Dilutionskammer angeschlossen [221; 252]. Die **DXA** wurde einmal täglich (vor der 1. Messung) mithilfe eines Eichphantoms kontrolliert [73; 220]. Dabei wurden die Präzision des Messgerätes kalibriert und die Strahlung überprüft [73; 220]. Auch die **BIA** unterlag der zertifizierten Qualitätskontrolle.

### 2.7 Methodisches Vorgehen bei der statistischen Analyse

Die Datenerhebung und statistische Auswertung erfolgten mithilfe von Microsoft® Excel 2013 und des Statistik-Softwareprogrammes IBM® SPSS® Statistics 22 (IBM Corp. Released 2013, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Komplettiert wurde die statistische Analyse mit freundlicher Unterstützung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch Frau Diplom-Statistikerin Aline Naumann und Herrn Dr. Gunnar Blumenstock.

#### 2.7.1 Flowcharts als Basis der statistischen Untersuchung

Mithilfe der in Kap. 1.5.1 aufgeführten Flowcharts als grafische Zusammenschau der Zielsetzungen und Ablaufplan der statistischen Untersuchung wurden die Patientengruppen einzeln und miteinander vergleichend in 3 Kategorien untersucht: 1. basaler GU, 2. GU-Änderung, 3. gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen.

#### 2.7.2 Deskriptive Statistik

Die Stichproben der kleinwüchsigen und adipösen Patienten waren als Teilmenge einer Grundgesamtheit repräsentativ durch randomisierte Auswahl und in ihren Merkmalen untereinander vergleichbar (Gruppenstrukturgleichheit) [114]. Eine Behandlungs- (rhGH-Therapie bzw. LI) und Beobachtungsgleichheit (Datenerhebung unter standardisierten Messverfahren) lagen jeweils vor [114]. Die statistische Analyse erfolgte durch: 1. deskriptive Statistik zur Beschreibung der Eigenschaften, 2. induktive Statistik für den Verallgemeinerungsversuch [256].

##### 2.7.2.1 Statistische Kennwerte

Voraussetzung für die Wahl geeigneter statistischer Kennwerte und die Durchführbarkeit statistischer Testverfahren, ist die Testung auf Normalverteilung (NV) [114]. Diese erfolgte für jedes quantitative Merkmal durch Erstellen eines Histogramms, Boxplots und mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests (da Fallzahl  $\leq 2000$ ) [114].

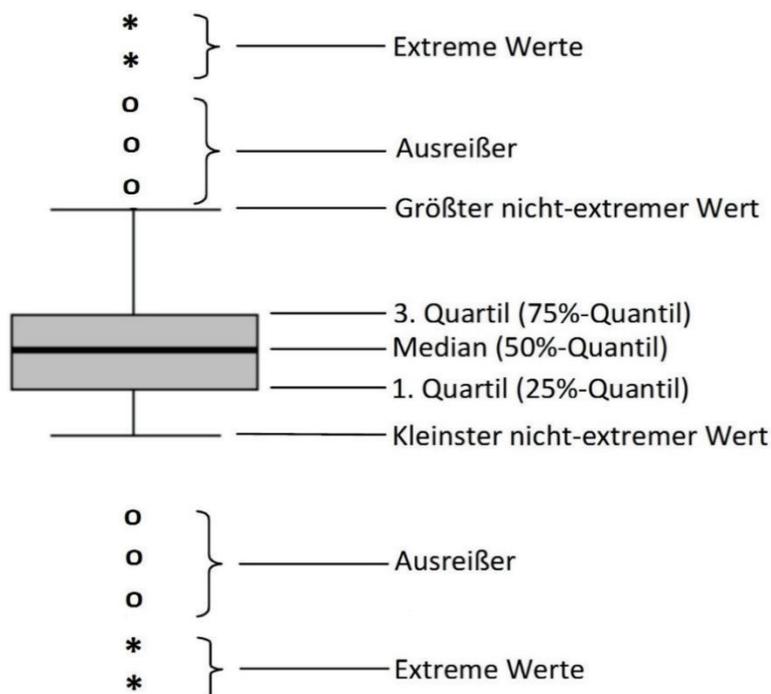
Resultierend erwiesen sich die Merkmale der Arbeit als nichtnormalverteilt. Deshalb wurde die Angabe der Quantilen gewählt und von dem Einsatz des MW und der Standardabweichung (SD) abgesehen [114]. Lagemaße waren: Minimum, Maximum, Median  $\tilde{x}$  (mittleres oder 2. Quartil,  $\alpha = 0,5$ ),  $\alpha$ -Quantil ( $\alpha \times 100\%$  der Werte sind kleiner oder gleich diesem Wert) wie z.B. unteres Quartil  $x_{25\%}$  (1. Quartil:  $\alpha = 0,25$ , 25% der Werte sind kleiner oder gleich diesem Wert), oberes Quartil  $x_{75\%}$  (3. Quartil:  $\alpha = 0,75$ , 75% der Werte sind maximal so groß wie dieser Wert) [114; 257]. Die Spannweite (Abstand: Minimum-Maximum) und der Interquartilsbereich (*engl. Inter-Quartile-Range, IQR*, Abstand des 1.–3. Quartils: Länge des Interquartilsbereichs mit den mittleren 50% der Stichprobenwerte) kamen als Streuungsmaße zur Anwendung [114; 257]. Für die grafische Veranschaulichung absoluter Häufigkeiten wurden Balkendiagramme gewählt.

### 2.7.2.2 Darstellung und Überprüfung von Zusammenhangshypothesen

Mithilfe der Methode der Korrelationsanalyse aus der bivariaten Statistik wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen zwei quantitativen (metrischen) Merkmalen grafisch mittels Scatterplots (Streudiagramme) untersucht [95; 258]. Das abhängige Merkmal (meist GU) wurde auf der y-Achse gegen das unabhängige Merkmal auf der x-Achse aufgetragen [258]. Der bei nichtnormalverteilten Daten eingesetzte Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient  $r_s$  diente der Quantifizierung der Zusammenhangsstärke [56; 95; 258]. Über  $r_s$  war eine Korrelation auf dem Intervall  $[-1; +1]$  standardisiert:  $-1$  = vollständige, negative;  $0$  = keine;  $+1$  = vollständige, positive Korrelation [95; 115]. Abgeleitet aus der Cohen-Konvention (1988) wurde für  $|r_s| < 0,3$  ein schwacher, für  $0,3 \leq |r_s| < 0,5$  ein mittlerer und für  $|r_s| \geq 0,5$  ein starker Zusammenhang angenommen [24; 228].

Durch die fehlende NV erfolgte die deskriptive Darstellung des Zusammenhangs eines metrischen und eines nominalen Merkmals mittels Boxplots, die die Lage und Verteilung von Werten einer Stichprobe beschreiben [24; 26; 114; 257]. Sie waren in dieser Studie wie folgt zu deuten (vgl. **Abb. 11**) [24; 26; 114; 257]: Die Boxhöhe entspricht dem IQR, d.h. sie erstreckt sich von ihrem unteren Ende, dem 1. Quartil bis zu ihrem oberen Ende, dem 3. Quartil und repräsentiert den

Bereich der 50% mittleren Werte. Innerhalb der Box (horizontaler Strich) liegt der Median  $\tilde{x}$ . Die sich an die Box anschließenden Striche werden als Whisker bezeichnet und kennzeichnen nach unten den kleinsten bzw. nach oben den größten nicht-extremen Wert, d.h. nach unten das Minimum innerhalb des Bereichs  $[x_{25\%} - 1,5 \times \text{IQR}]$  und nach oben das Maximum innerhalb des Bereichs  $[x_{75\%} + 1,5 \times \text{IQR}]$ . Die Whiskerlänge überschreitet das 1,5-Fache des IQR nicht. Ausreißer werden über die Whisker hinaus mit einem Kreis symbolisiert und liegen von dem 1. Quartil nach unten bzw. dem 3. Quartil nach oben zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des IQR entfernt. Beträgt dieser Abstand mehr als das 3-Fache, spricht man von extremen Werten (Sternchen). Anhand der Lage der Box innerhalb der Whisker oder des Medians innerhalb der Box, kann man die Werteverteilung beurteilen [24; 26; 114; 257]. Eine rechtsschiefe Verteilung wurde angenommen, wenn der untere Whisker kürzer als der obere war oder der Median sich im unteren Boxbereich befand. Die Werte lagen innerhalb des unteren Whiskers dichter gedrängt und im oberen Whisker weiter voneinander entfernt vor. Im entgegengesetzten Fall wurde von einer linksschiefen Verteilung ausgegangen.



**Abb. 11:** Schematische Darstellung eines Boxplots  
Übersicht: Bedeutung der Symbole eines Boxplots. Modifiziert nach [26; 114].

Zur Überprüfung eines determinierenden Einflusses von mehreren Variablen (multivariat) auf den GU wurde bei Kleinwuchs eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Die Prädiktorvariablen (unabhängige Größen: Geschlecht, Alter, KH, BMI, LBM, WH-Mangel: ja, nein und UTS: ja, nein) wurden mit der Kriteriumsvariablen (abhängige Größe: basaler GU) in Beziehung gesetzt.

### 2.7.3 Induktive Statistik

#### 2.7.3.1 *Darstellung und Überprüfung von Unterschiedshypothesen*

Vier gezielt ausgewählte, primäre Fragestellungen (vgl. Kap. 1.5.2) wurden zum Nachweis von Unterschieden zwischen zwei Gruppen durch statistische Signifikanztests überprüft [11; 56]. Es galt die Nullhypothese  $H_0$  (Annahme: Es besteht kein Unterschied. Effekt = 0) zu widerlegen [56; 259]. Dabei wurde durch Angabe des p-Wertes die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der das Testergebnis zustande kam, falls die Nullhypothese  $H_0$  richtig war, d.h. unter der Annahme das Ergebnis sei nur zufällig entstanden [56; 259]. Wenn der p-Wert ein vorab definiertes Signifikanzniveau  $\alpha$  (häufigstes und in dieser Studie angewandtes Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ) unterschritt, sprach dies für die Evidenz der Alternativhypothese  $H_1$  und gegen die Nullhypothese  $H_0$ , die folglich abgelehnt wurde [10; 56]. Das bedeutet ein Testergebnis wurde als signifikant gewertet, wenn der p-Wert kleiner gleich  $\alpha = 5\%$  war [10; 56]. Man sprach bei einem p-Wert mit  $0,001 < p \leq 0,05$  von einem signifikanten, bei  $p \leq 0,001$  von einem hoch-signifikanten und bei  $p > 0,05$  von einem nichtsignifikanten Testergebnis. Es kam bei allen Testungen der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung, da ausschließlich zwei unabhängige Stichproben bzgl. eines nichtnormalverteilten, stetigen (quantitativen) Merkmals stets zweiseitig getestet wurden [10; 11; 56].

### 2.7.4 Gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen

#### **Kleinwuchs**

Die Auswertung der kleinwüchsigen Zusatzuntersuchungen erfolgte durch Angabe statistischer Kennwerte sowie durch Korrelationsanalyse und Boxplots.

Bei der Untersuchung, inwiefern der GU als Indikator geeignet war den **Schweregrad des WH-Mangels** der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe anzuzeigen, wurde die Schwere des WH-Mangels anhand folgender zwei Parameter quantifiziert und über diese mit dem gemessenen GU in Beziehung gesetzt:

1. durch den Grad des Wachstumsansprechens im ersten Therapiejahr unter rhGH
  - ermittelt über Studentized Residuals (SR) nach Ranke et al. (1999) [190] für GHD- und pGHD-Patienten mit idiopathischem WH-Mangel
2. durch den max. basalen WH-Spiegel vor Beginn der rhGH-Therapie
  - von allen GHD- und pGHD-Patienten

Der Grad des Wachstumsansprechens im ersten Therapiejahr wurde über SR ermittelt, die nach Ranke et al. (1999) [190] als Messziffern des Ansprechens auf rhGH angesehen werden können (*engl. index of responsiveness*) [189]. Zur Ermittlung der SR war es notwendig zunächst für jeden GHD- bzw. pGHD-Patienten die jeweilige vorhergesagte Wachstumsgeschwindigkeit (*engl. predicted height velocity, pHV*) nach folgender Prädiktionsformel von Ranke et al. (1999) [190] für das erste Jahr unter rhGH zu berechnen:  $pHV [cm/Jahr] = 14,55 + (-1,37 \times \text{maximale WH-Antwort [als ln in } \mu\text{l]}) + (-0,32 \times \text{Alter zu Beginn [Jahre]}) + (0,32 \times \text{SDS Geburtsgewicht}) + (1,62 \times \text{rhGH-Dosis [als ln in IU/kg} \times \text{Woche]}) + (-0,4 \times \text{SDS KH} - \text{SDS mittlere Elterngröße}) + (0,29 \times \text{SDS KG})$ . Anschließend wurde das jeweilige Residual erhoben, das die individuelle Differenz aus der unter rhGH tatsächlich beobachteten und der mittels Prädiktionsformel vorhergesagten Wachstumsgeschwindigkeit war [190]. Wurde dieses durch die SD aller Differenzen dividiert, erhielt man das individuelle SR [190]. Alle SR wurden in der

Studie für das erste rhGH-Therapiejahr der GHD- und pGHD-Patienten mit idiopathischem WH-Mangel errechnet. Ein schlechtes Wachstumsansprechen wurde durch ein  $SR < -1,00$  angezeigt. Lag ein SR-Wert im Bereich  $-1,00 \leq SR \leq +1,00$  konnte von einem medianen Wachstumsansprechen ausgegangen werden. Ein gutes Ansprechen auf die rhGH-Therapie war nach einem Jahr anhand eines  $SR > +1,00$  zu sehen. Dies bedeutete: Je höher das SR eines Patienten ausfiel, desto besser war sein Wachstumsansprechen und nach Ranke et al. (1999) [190] war insgesamt das Ansprechen im ersten Therapiejahr umso ausgeprägter, je größer der WH-Mangel war (positive Korrelation des rhGH-Therapieansprechens mit der Schwere des WH-Mangels).

Der Parameter des laborchemisch erhobenen basalen max. WH-Spiegels ergab sich aus dem Arginin-Stimulationstest oder der Messung der nächtlichen WH-Spontansekretion vor rhGH-Therapiebeginn. Der höhere max. WH-Wert ging in die Analyse ein. Es wurde angenommen: Je niedriger der max. basale WH-Spiegel war, desto ausgeprägter war der Schweregrad des WH-Mangels.

Die vertiefte **GU-Untersuchung der UTS-Patientinnen** ist in einem eigens für diese Patientenuntergruppe gewidmeten Kapitel dargelegt. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden je 2 primäre Fragestellungen getestet (vgl. Kap. 1.5.2, 3./4.).

### **Adipositas**

Die Grundlage der **Auswahl einer für die GU-Berechnung am besten geeigneten Formel** bildete die Publikation von Hofsteenge et al. (2010) [106], in der GU-Formeln bei übergewichtigen und adipösen Adoleszenten durch Gegenüberstellung mit deren gemessenen GU-Werten auf ihre Validität analysiert wurden. Dabei wurden die am besten geeigneten Formeln ausgewählt [106]. Dies sollte auch ein weiteres Ziel der Arbeit sein. Der gemessene GU wurde als „wahrer“ Wert angenommen und definiert. Der errechnete GU ergab sich aus den in der Publikation enthaltenen Formeln (vgl. **Tabelle 8**).

## 2 PATIENTEN UND METHODIK

**Tabelle 8:** Übersicht: Formeln zur Grundumsatz-Berechnung [106]  
*M*: männlich; *F/W*: weiblich; *T*: total/beide Geschlechter, *Wt*: Weicht/Körpergewicht (kg), *HTm*: Height/Körperhöhe (m), *HTcm*: Height/Körperhöhe (cm),  
*AGE*: Alter (Jahre), *SEX*: Geschlecht (*M* = 1, *W* = 0), *SEX1*: Geschlecht (*M* = 0, *W* = 1), *FFM*: fettfreie Masse, *FM*: Fettmasse, *LJ.*: Lebensjahr.

Formel	Code	Formel: Jungen	Formel: Mädchen	Alter
Henry et al. [103]	1	$M \text{ (kJ/d): } 66,9 \times Wt + 2876$	$F \text{ (kJ/d): } 47,9 \times Wt + 3230$	10.–15. LJ.
Henry (1) [102]	2	$M1 \text{ (kcal/d): } 18,4 \times Wt + 581$	$F1 \text{ (kcal/d): } 11,1 \times Wt + 761$	10.–18. LJ.
Henry (2) [102]	3	$M2 \text{ (kcal/d): } 15,6 \times Wt + 266 \times HTm + 299$	$F2 \text{ (kcal/d): } 9,4 \times Wt + 249 \times HTm + 462$	10.–18. LJ.
Schofield (1) [216]	4	$M1 \text{ (MJ/d): } 0,074 \times Wt + 2,754$	$F1 \text{ (MJ/d): } 0,056 \times Wt + 2,898$	10.–18. LJ.
Schofield (2) [216]	5	$M2 \text{ (MJ/d): } 0,068 \times Wt + 0,574 \times HTm + 2,157$	$F2 \text{ (MJ/d): } 0,035 \times Wt + 1,948 \times HTm + 0,837$	10.–18. LJ.
FAO/ WHO/ UNU (1) [60]	6	$M1 \text{ (kcal/d): } 17,5 \times Wt + 651$	$F1 \text{ (kcal/d): } 12,2 \times Wt + 746$	keine Alterseingrenzung
FAO/ WHO/ UNU (2) [60]	7	$M2 \text{ (kcal/d): } 16,6 \times Wt + 77 \times HTm + 572$	$F2 \text{ (kcal/d): } 7,4 \times Wt + 482 \times HTm + 217$	keine Alterseingrenzung
Molnár et al. (1) [160]	8	$M \text{ (kJ/d): } 50,9 \times Wt + 25,3 \times HTcm - 50,3 \times AGE + 26,9$	$F \text{ (kJ/d): } 51,2 \times Wt + 24,5 \times HTcm - 207,5 \times AGE + 1629,8$	10.–16. LJ.
Molnár et al. (2) [160]	9	$T \text{ (kJ/d): } 50,2 \times Wt + 29,6 \times HTcm - 144,5 \times AGE - 550 \times SEX1 + 594,3$	$T \text{ (kJ/d): } 50,2 \times Wt + 29,6 \times HTcm - 144,5 \times AGE - 550 \times SEX1 + 594,3$	10.–16. LJ.
Müller et al. (1) [163]	10	$T1 \text{ (MJ/d): } 0,02606 \times Wt + 0,04129 \times HTcm + 0,311 \times SEX - 0,08369 \times AGE - 0,808$	$T1 \text{ (MJ/d): } 0,02606 \times Wt + 0,04129 \times HTcm + 0,311 \times SEX - 0,08369 \times AGE - 0,808$	5.–17. LJ.
Müller et al. (2) [163]	11	$T2 \text{ (MJ/d): } 0,07885 \times FFM + 0,02132 \times FM + 0,327 \times SEX + 2,694$	$T2 \text{ (MJ/d): } 0,07885 \times FFM + 0,02132 \times FM + 0,327 \times SEX + 2,694$	5.–17. LJ.
Derumeaux-Burel et al. [47]	12	$M \text{ (MJ/d): } 0,1096 \times FFM + 2,8862$	$F \text{ (MJ/d): } 0,1371 \times FFM - 0,1644 \times AGE + 3,3647$	3.–18. LJ.
Lazzer et al. (1) [137]	13	$T1 \text{ (kJ/d): } 54,96 \times Wt + 1816,23 \times HTm + 892,68 \times SEX - 115,93 \times AGE + 1484,5$	$T1 \text{ (kJ/d): } 54,96 \times Wt + 1816,23 \times HTm + 892,68 \times SEX - 115,93 \times AGE + 1484,5$	7.–18. LJ.
Lazzer et al. (2) [137]	14	$T2 \text{ (kJ/d): } 68,39 \times FFM + 55,19 \times FM + 909,12 \times SEX - 107,48 \times AGE + 3631,23$	$T2 \text{ (kJ/d): } 68,39 \times FFM + 55,19 \times FM + 909,12 \times SEX - 107,48 \times AGE + 3631,23$	7.–18. LJ.
Schmelzle et al. [209]	15	$M \text{ (kcal/d): } 6,6 \times Wt + 13,1 \times HTcm - 794$	$F \text{ (kcal/d): } 11,9 \times Wt + 0,84 \times HTcm + 579$	4.–15. LJ.
Tverskaya et al. [244]	16	$T \text{ (kcal/d): } 775 + 28,4 \times FFM + 3,3 \times FM - 37 \times AGE + 82 \times SEX$	$T \text{ (kcal/d): } 775 + 28,4 \times FFM + 3,3 \times FM - 37 \times AGE + 82 \times SEX$	10.–18. LJ.
Harris- Benedict-Gleichung [97]	17	$M \text{ (kcal/d): } 66,5 + 13,75 \times Wt + 5,003 \times HTcm - 6,755 \times Age$	$F \text{ (kcal/d): } 655,1 + 9,563 \times Wt + 1,85 \times HTcm - 4,676 \times Age$	keine Alterseingrenzung

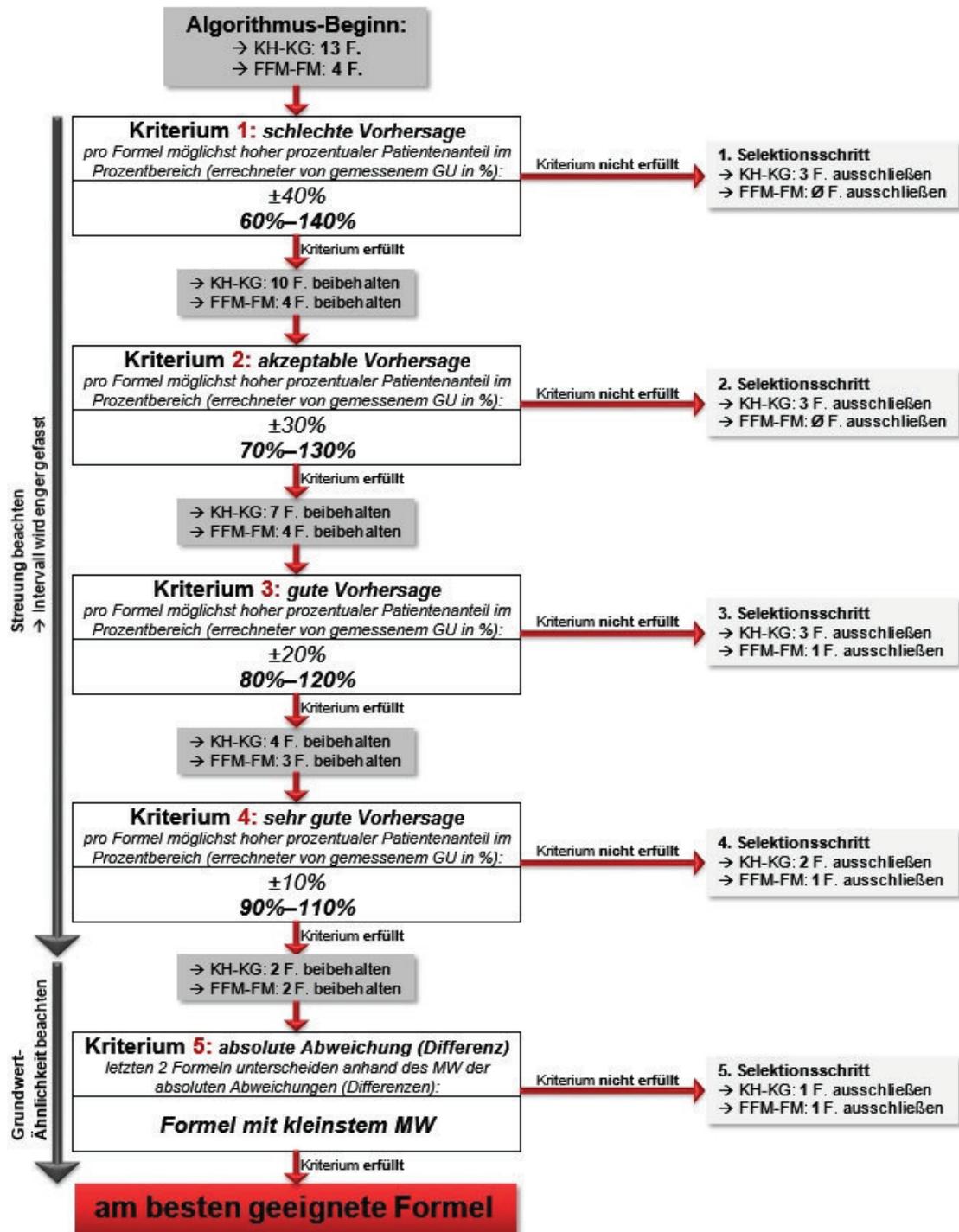
Für jedes Geschlecht sollten zwei am besten geeignete Formeln gefunden werden, basierend auf KH bzw. KG (KH-KG) und FFM bzw. FM (FFM-FM). Denn die in die Auswahl eingeschlossenen Formeln rechneten entweder mit den auxologischen Parametern KH-KG oder mit den apparativ erhobenen Parametern FFM-FM. Alle 16 Einzelformeln und als 17. Formel die Harris-Benedict-Gleichung wurden eingeschlossen (insgesamt: 13 KH-KG-, 4 FFM-FM-Formeln). Für jeden Patienten wurde altersgruppenspezifisch ein GU-Wert errechnet, dann die absolute Differenz zwischen errechnetem und gemessenem GU-Wert angegeben und zuletzt die prozentuale Abweichung des errechneten vom gemessenen GU ermittelt. Die Auswahl der am besten geeigneten Formeln erfolgte mithilfe eines für jedes Geschlecht angewendeten **Auswahlalgorithmus** (vgl. **Abb. 12**). Durch eine stufenweise Selektion sollten ungeeignete Formeln aus- und geeignete eingeschlossen werden bis die am besten geeignete Formel bestehen bleibt.

Zunächst wurden die ermittelten prozentualen Abweichungen pro Patient und pro Formel den vier Prozentbereichen zugeordnet und daraus die Wertigkeit der Vorhersage abgeleitet: 1. schlechte Vorhersage: 60%–140% ( $\pm 40\%$ ), 2. akzeptable Vorhersage: 70%–130% ( $\pm 30\%$ ), 3. gute Vorhersage: 80%–120% ( $\pm 20\%$ ) und 4. sehr gute Vorhersage: 90%–110% ( $\pm 10\%$ ). In jeden Prozentbereich, den eine prozentuale Abweichung erfüllte, wurde sie eingeschlossen. Die über diesen Rahmen hinausgehenden Bereiche wurden wie folgt bezeichnet: 5. stark unterschätzte Vorhersage:  $<60\%$  und 6. stark überschätzte Vorhersage:  $>140\%$ . Um eine in diesen beiden Bereichen befindliche Wertestreuung sowie darüber hinausweichende Ausreißer zu eliminieren, begann der Auswahlalgorithmus mit Kriterium 1 mit einer im Prozentbereich von 60%–140% liegenden prozentualen Abweichung. Nacheinander wurde jedes der vier Kriterien, wie nachfolgend beschrieben, durchlaufen und das Intervall enger gefasst, um die Wertestreuung weitestgehend zu minimieren: Pro Formel wurde für jeden der vier Prozentbereiche ermittelt wie viele Patienten eine prozentuale Abweichung aufwiesen, die sich in dem jeweiligen Prozentbereich befand. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde nicht die absolute, sondern die relative Patientenzahl (%) angegeben, da die einzelnen Formeln untereinander aufgrund der verschiedenen Altersgruppen jeweils einen unterschiedlich großen Patientenumfang aufwiesen. Gemäß

**Abb. 12** wurde pro Selektionsschritt eine definierte Anzahl an Formeln mit dem geringsten prozentualen Patientenanteil in dem jeweiligen Prozentbereich ausgeschlossen und mit den verbliebenen Formeln das nachfolgende Kriterium durchlaufen und ebenso verfahren. So sollte erzielt werden, dass die beiden letzten Formeln nach Anwendung des 4. Kriteriums nicht nur im sehr guten Vorhersage-Bereich von 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) die höchsten prozentualen Patientenanteile aller Formeln aufwiesen, sondern schon von Beginn an in jedem der vier Prozentbereiche des Algorithmus die meisten Patienten verzeichnen konnten und kaum Patienten in den unter- sowie überschätzten Bereichen ( $<60\%$ ,  $>140\%$ ) aufzeigten. Damit sollte verhindert werden, dass eine Formel (z.B. mit Basis: KH-KG) fälschlicherweise als die beste ausgewählt wird, die zwar über einen sehr großen Patientenanteil im sehr guten Prozentbereich ( $\pm 10\%$ ) verfügt, aber auch die meisten Patienten im Randbereich von  $\pm 40\%$ – $30\%$  oder in den Ausreißer-Regionen ( $<60\%$ ,  $>140\%$ ) aufweist und gleichzeitig nur wenige Patienten den mittleren Bereich ( $\pm 30\%$ – $20\%$  und  $\pm 20\%$ – $10\%$ ) erfüllen.

Nach Anwendung der Kriterien 1–4 konnte annähernd von einer NV ausgegangen werden. Das 5. Kriterium fokussierte die absoluten Abweichungen (Differenzen) des errechneten vom gemessenen GU. Für jede der beiden übrig gebliebenen Formeln wurde der MW aller absoluten Differenzen der Patienten bestimmt. Der kleinste MW entsprach der geringsten absoluten Abweichung des errechneten vom gemessenen GU. Somit war diese Formel die am besten geeignete Formel. Damit sollte eine Ähnlichkeit zum Grundwert des „wahren“, gemessenen GU hergestellt werden.

Bei den vier Formeln basierend auf FFM-FM wurden das Kriterium 1 und 2 übersprungen, da fünf Selektionsschritte bei einem obligatorisch anzuwendenden 5. Kriterium vorlagen. Die absoluten Abweichungen der einzelnen Formeln vom gemessenen GU wurden durch Boxplots und die Umsetzung des Algorithmus durch Tabellen und Scatterplots illustriert.



**Abb. 12:** Formel-Auswahlalgorithmus bei Adipositas  
Algorithmus zur Auswahl der am besten geeigneten Formel.  
KH-KG: basierend auf Körperhöhe-Körpergewicht, FFM-FM: basierend auf fettfreie Masse-Fettmasse, F: Formeln, GU: Grundumsatz, Ø: keine, MW: Mittelwert.

Nach Erhalt der am besten geeigneten Formeln pro Geschlecht und pro Basis (KH-KG und FFM-FM) sollten die mithilfe dieser vier Formeln errechneten GU-Werte hinsichtlich ihrer Validität und ihres Übereinstimmungsgrades mit den tatsächlich gemessenen GU-Werten überprüft werden. Hierfür waren jedoch die Regressions- und Korrelationsanalyse keine adäquaten Analyseinstrumente [20]. Denn ein hoher Korrelationskoeffizient stellte beispielsweise keinen Beleg für eine Übereinstimmung dieser beiden Methoden der GU-Erhebung (Formel vs. Messung) dar [258]. Die Beurteilung der durchschnittlichen Werte-Differenz (errechneter GU - gemessener GU), die der Verzerrung (Bias) entsprach, war von großer Bedeutung, als alleiniges Analysekriterium jedoch nicht ausreichend [77; 92]. Entscheidend war zusätzlich die Berücksichtigung der Streuung der einzelnen Werte-Differenzen [77; 92]. Das statistische Verfahren der Wahl zum Vergleich zweier quantitativer Methoden, das die Verzerrung sowie die Streuung der Differenzen vereinend analysiert und hieraus die Übereinstimmung der Methoden beschreibt sowie quantifiziert, stellt die Band-Altman-Analyse dar [77; 92]. Diese wurde für jede der vier am besten geeigneten Formeln angewandt und grafisch durch einen Bland-Altman-Plot veranschaulicht. Die Werte-Differenz wurde auf der y-Achse aufgezeichnet [20; 92]. Die x-Achse wird in der Regel durch den MW dieser Differenz besetzt, da der MW als bestmögliche Schätzung des unbekanntem wahren Wertes betrachtet werden kann [20; 92]. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch der gemessene GU als „wahrer“ und als bekannt vorausgesetzter Wert vorab definiert, so dass eine **Modifikation des Bland-Altman-Plots** gewählt wurde, bei dem dieser „wahre“ und bekannte gemessene GU auf die x-Achse aufgetragen wurde. Folgende Plot-Parallelen wurden eingezeichnet: 1. MW der Differenzen +  $1,96 \times$  SD der Differenzen, 2. MW der Differenzen, 3. MW der Differenzen -  $1,96 \times$  SD der Differenzen [20]. Die zweite Plot-Parallele entsprach der Verzerrung [92]. Die erste und dritte Plot-Parallele wurden als Übereinstimmungsgrenzen („limits of agreement“) bezeichnet, die einen Bereich von 95% aller Werte-Differenzen umfassten [20; 92]. Da von einer NV der Differenzen ausgegangen werden konnte, war eine Berechnung des MW zulässig [20].

Mithilfe des Plots sollte die Größenordnung und das Muster der Abweichungen (Werte-Differenzen) analysiert werden. Folgende Punkte wurden untersucht [92]:

1. Messfehler bzw. Ausreißer
2. Abweichungen anhand ihrer Verzerrung (MW) und der Höhe ihrer Schwankungsbreite bzw. der Übereinstimmungsgrenzen
  - ➔ Für die Einschätzung der Größe der Verzerrung wurden folgende Toleranz-Bereiche festgelegt, die beschreiben sollten, wie gut die Übereinstimmung bei alleiniger Betrachtung der durchschnittlichen Differenz war: MW  $\leq$ 120 kcal/d: sehr gut, MW = 121–160 kcal/d: gut, MW = 161–200 kcal/d: akzeptabel, MW  $>$ 200 kcal/d: schlecht.
  - ➔ Da des Weiteren die Bland-Altman-Analyse lediglich die Übereinstimmungsgrenzen definiert, jedoch keine Aussage über ihre klinisch akzeptable Spanne tätigt, wurde diese für eine gute Übereinstimmung vorab auf  $\pm$ 400 kcal/d festgelegt.
3. die Abhängigkeit der Abweichungen und deren Streuung von der Größe der Messwerte
4. die Größenordnung der Werte beider Methoden
  - ➔ Frage danach, ob eine der beiden Methoden tendenziell höhere bzw. tiefere Ergebnisse erbrachte

Eine gute Übereinstimmung beider Methoden lag vor, wenn die Anzahl an Messfehlern bzw. Ausreißern klein war (möglichst  $<$ 10), die Verzerrung (MW) der Abweichungen von der Nulllinie geringfügig entfernt lag und die Höhe ihrer Schwankungsbreite bzw. der Übereinstimmungsgrenzen ( $=$  MW  $\pm$  1,96  $\times$  SD) einen kleinen Umfang aufwies sowie die Abhängigkeit der Abweichungen und deren Streuung von der Größe der Messwerte gering ausgeprägt war [77; 92]. Zusammenfassend sollte die Übereinstimmungsgüte der Methoden anhand der Verzerrung und der Übereinstimmungsgrenzen eingeschätzt werden, deren klinisch akzeptable Spanne a priori definiert wurde [77; 92]. Ziel war es bei guter Übereinstimmung die GU-Berechnung mittels Formel in gewissen Grenzen als einen adäquaten Ersatz zu einer GU-Messung anerkennen zu können [20].

Eine weitere Zusatzuntersuchung der adipösen Patienten war das Erstellen von **Perzentilenkurven** anhand der gemessenen basalen GU-Werte. Perzentilenkurven ergeben sich aus Perzentilen (P), die der Charakterisierung einer Population oder dem Vergleich eines Messwertes mit einer Referenzpopulation dienen [164]. Die Bezugspopulation stellte in dieser Untersuchung das adipöse Patientenkollektiv dar. Der basale GU fungierte als Messparameter. Gemäß der Konventionen pädiatrischer Perzentilenkurven wurde die 50. Perzentile (Median) als Gipfel der Gauß-Verteilung, die 1. SD (P25, P75) und die 2. SD (P3, P97) sowie P10 und P90 angegeben [164; 170]. Die Dokumentationsform der Perzentilenkurve ähnelte einem Somatogramm, das die altersabhängige Entwicklung von Populationen erfasst [164]. Auf diese Weise kann der Prozentrang eines Indexpatienten im Vergleich zu seinen Altersgenossen dargelegt werden (z.B. GU auf P75 = 25% der adipösen Kinder gleichen Alters haben einen größeren und 75% einen gleich großen bzw. kleineren GU) [170]. Zudem können mittels Perzentilenkurven Aussagen über den Entwicklungsverlauf und etwaige Perzentilensprünge (Verlassen des gewohnten Perzentilen-Bereiches) getätigt werden [164; 170]. Folgende methodische Vorgehensweise wurde getrennt für jedes Geschlecht angewendet: Zuerst wurden Altersgruppen gebildet. Alle Patienten mit der gleichen Jahreszahl wurden dabei zu einer Gruppe zusammengefasst, da das basale Alter bis auf zwei Dezimalstellen genau ermittelt wurde. Anschließend wurde für jede Altersgruppe anhand ihrer GU-Werte das oben genannte Perzentilenspektrum errechnet. Ein Scatterplot wurde anhand der erhaltenen Perzentilen erstellt (x-Achse: Alter, y-Achse: GU). Die altersgruppenübergreifenden Perzentil-Werte gleicher Größenordnung wurden mithilfe einer Anpassungslinie zu einer Perzentilenkurve des gleichnamigen Ranges annäherungsweise verbunden. Diese Anpassungslinie (kubische Regressionsgerade) wurde gewählt, da das direkte Verbinden der einzelnen Werte aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen pro Altersgruppe zu starken Kurvenschwankungen geführt hätte. Das korrekte Ablesen von Perzentilen und der Gebrauch der Perzentilenkurven wären dadurch nicht realitätsgetreu möglich gewesen. Denn diese Perzentilenkurven sollten ausgehend von der vorliegenden kleinen adipösen Patientenpopulation auf die große Grundgesamtheit aller adipösen Patienten übertragbar sein.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Klinische Charakteristika der Patienten(unter)gruppen und der Referenzgruppe

Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patientengruppen mit Kleinwuchs und Adipositas, die in einem Zeitraum von 1999 bis 2013 (Kleinwuchs: 1999–2010 und Adipositas: 2007–2013) in der Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen im Rahmen einer rhGH-Therapie bzw. LI vorstellig geworden sind, wurden hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika mithilfe der nachfolgenden Tabellen deskriptiv analysiert. Es erfolgte die geschlechtsübergreifende Untersuchung der einzelnen vier kleinwüchsigen Patientenuntergruppen (GHD, pGHD, SGA und UTS) und der adipösen Patientengruppe. Die geschlechtsspezifischen Daten werden ab Kap. 3.2 getrennt voneinander dargelegt. Nach Erfüllen aller Einschlusskriterien nahmen an der Studie n = 252 Patienten mit Kleinwuchs teil, wovon 63,5% männliche Patienten waren (n = 160) und 36,5% weibliche Patienten (n = 92). Die vier kleinwüchsigen Patientenuntergruppen umfassten folgende Anteile: 24,6% GHD, 40,1% pGHD, 26,2% SGA, 9,1% UTS (vgl. **Abb. 7**). Mit 50,3% der insgesamt n = 318 adipösen Patienten waren männliche Patienten (n = 160) nahezu gleich häufig vertreten wie weibliche Patienten mit 49,7% (n = 158), vgl. **Abb. 8**.

#### 3.1.1 Deskription der basalen Patientendaten vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention sowie der Daten der Referenzgruppe

##### ***Basale anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen***

Im Rahmen der basalen Vorstellung unmittelbar vor Beginn der rhGH-Therapie bzw. der LI wurden in der endokrinologischen Ambulanz die basalen anthropometrischen Daten aller in die Studie aufgenommenener Patienten ermittelt. Diese sind der **Tabelle 9** zu entnehmen.

Unter den kleinwüchsigen Patienten war die Patientenuntergruppe mit UTS (n = 23) zum Zeitpunkt der basalen Vorstellung mit einem medianen Alter von 7,4 Jahren am ältesten, gefolgt von den Patienten mit pGHD (n = 101) und SGA (n = 66) sowie der im Median jüngsten GHD-Untergruppe (Altersmedian: 6,3 Jahre, n = 62). In Abgrenzung zu den kleinwüchsigen Patienten wies die adipöse Patientengruppe (n = 318) unmittelbar vor Beginn der LI ein deutlich höheres Alter mit einem Medianwert von 11,8 Jahren auf.

Hinsichtlich der anthropometrischen Daten wie KG, KH und BMI hoben sich innerhalb der kleinwüchsigen Patienten die UTS-Mädchen erneut hervor. Sie waren basal im Median am schwersten, größten und verfügten über den höchsten BMI (Median von KG: 22,3 kg, KH: 116,4 cm, BMI: 16,0 kg/m<sup>2</sup>). Deutlich kleinere Medianwerte wurden absteigend bei den pGHD-, GHD- und SGA-Patienten gemessen, wobei sich die GHD- und SGA-Untergruppe bzgl. des KG und der KH nur minimal unterschieden. So wurden bei SGA das kleinste mediane KG sowie BMI und bei GHD die kleinste mediane KH verzeichnet. Kontrastierend hierzu nahmen die basalen anthropometrischen Maße der adipösen Patientengruppe andere Dimensionen an. Bei einer medianen KH von 156,0 cm waren das KG mit im Median 71,2 kg und der resultierende mediane BMI von 28,7 kg/m<sup>2</sup> altersentsprechend inadäquat erhöht.

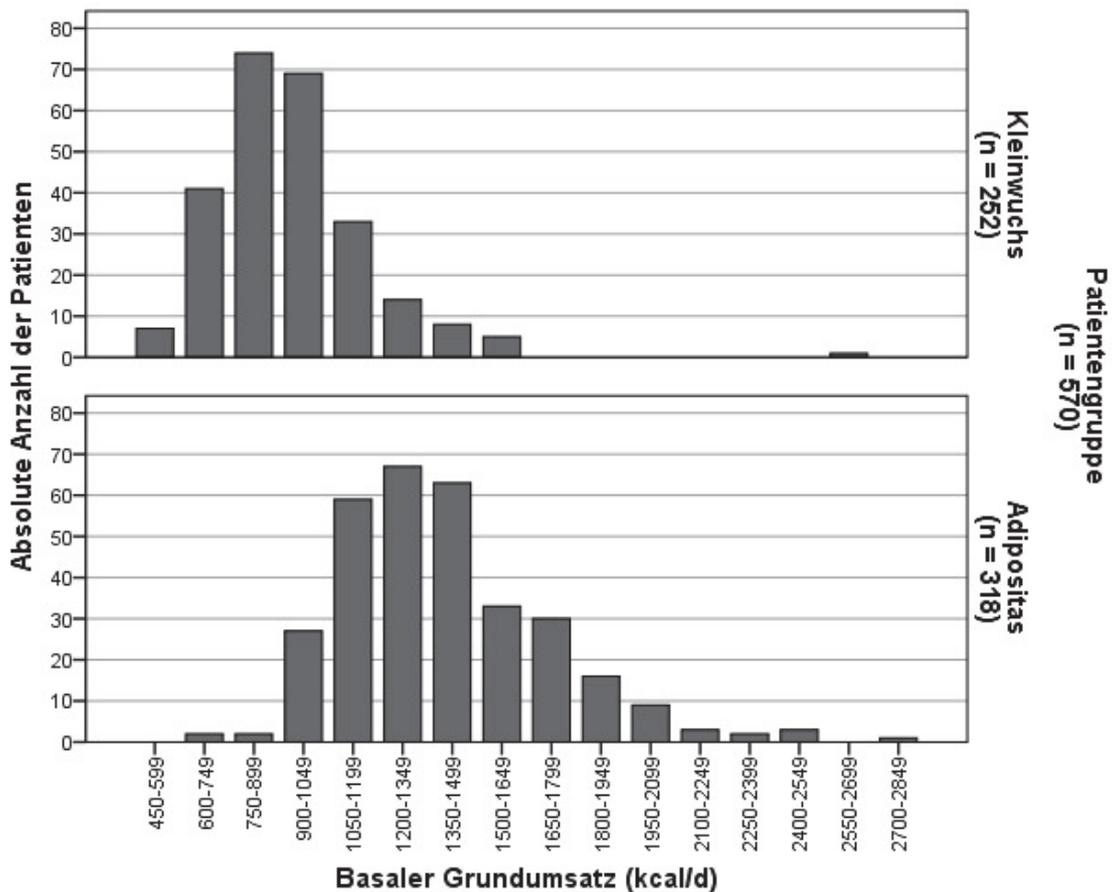
Zusammenfassend war die gesamte Patientengruppe mit Kleinwuchs geschlechtsübergreifend vor Therapiestart mit rhGH im Median jünger, leichter sowie kleiner und zeigte einen geringeren BMI auf als die ihr gegenübergestellten Patientengruppe mit Adipositas vor deren Beginn der LI.

**Tabelle 9:** Basale anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention  
*Stat. Kennwert:* statistischer Kennwert, *GHD:* Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, *pGHD:* Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, *SGA:* small for gestational age, *UTS:* Ullrich-Turner-Syndrom, *ADIP:* adipöse Patientengruppe, ♂ Symbol für männliches Geschlecht, ♀ Symbol für weibliches Geschlecht, *n:* Patientenzahl, *KG:* Körpergewicht, *KH:* Körperhöhe, *BMI:* Body-Mass-Index, *1:* vor Interventionsbeginn, *IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum.

Parameter	Stat. Kennwert	GHD	pGHD	SGA	UTS	ADIP
		♂ n = 43 ♀ n = 19 n gesamt = 62	♂ n = 79 ♀ n = 22 n gesamt = 101	♂ n = 38 ♀ n = 28 n gesamt = 66	♀ n = 23 n gesamt = 23	♂ n = 160 ♀ n = 158 n gesamt = 318
<b>Alter 1</b> (Jahre)	Median	6,25	7,09	6,52	7,43	11,82
	IQR	4,88– 9,05	5,07– 10,51	5,49– 8,56	5,54– 10,84	9,63– 14,15
	Min.	3,30	3,04	3,36	3,73	4,32
	Max.	13,63	15,46	14,18	13,65	19,00
	Gültige Anzahl	62	101	66	23	318
<b>KG 1</b> (kg)	Median	16,1	17,5	14,9	22,3	71,2
	IQR	13,8– 19,4	14,1– 25,2	13,0– 18,6	15,4– 27,8	54,4– 87,6
	Min.	10,2	9,6	8,2	11,7	26
	Max.	40,3	67,2	38,7	39,2	152,9
	Gültige Anzahl	62	101	66	23	313
<b>KH 1</b> (cm)	Median	104,1	108,9	104,3	116,4	156,0
	IQR	95,8– 118,4	97,7– 126,7	96,6– 115,7	101,6– 127,0	143,0– 166,0
	Min.	82,3	79,2	84,3	88,0	110,0
	Max.	137,8	161,0	143,0	136,3	193,0
	Gültige Anzahl	62	101	66	23	313
<b>BMI 1</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Median	14,94	15,02	13,94	16,00	28,72
	IQR	14,04– 15,91	14,02– 16,36	12,67– 14,90	15,11– 17,24	25,80– 32,77
	Min.	12,88	11,85	10,57	14,01	19,60
	Max.	23,16	27,97	19,21	23,45	59,90
	Gültige Anzahl	62	101	66	23	313

#### **Basale apparative und laborchemische Daten der Patienten(unter)gruppen**

Bei der Vorstellung direkt vor Interventionsbeginn wurden ebenso basale apparative Daten der Patienten erhoben, wobei der Fokus auf die Ermittlung von GU mit RQ, LBM und FM gelegt wurde. Diese Werte sollten der Interventionskontrolle bzw. -überwachung dienen und einen möglichen Effekt der Intervention darlegen können. Die Messung des GU erfolgte bei allen Patienten. Die LBM und FM konnten nicht bei allen Patienten erhoben werden. Bei Kleinwuchs wurde ergänzend der laborchemische Parameter des IGF-I angegeben. Die nachfolgende **Abb. 13** zeigt die basale Werteverteilung des GU der beiden Patientengruppen mit Kleinwuchs und Adipositas. Dazugehörige Werte stellt **Tabelle 10** dar.



**Abb. 13:** Verteilung der basalen Grundumsatz-Werte bei Vorstellung direkt vor Interventionsbeginn

Es wird ersichtlich, dass in der Gruppe der Patienten mit Kleinwuchs der basale GU am häufigsten in der Kategorie 750–899 kcal/d vertreten war und am zweithäufigsten bei 900–1049 kcal/d lag, vgl. **Abb. 13**. Ein auffallend hoher medianer GU war bei UTS mit 1082 kcal/d zu konstatieren, vgl. **Tabelle 10**. Der kleinsten GU konnte bei den SGA-Patienten mit im Median 828 kcal/d eruiert werden. In Gegenüberstellung zu den kleinwüchsigen Patienten waren die basalen GU-Werte der Patienten mit Adipositas gemäß **Abb. 13** am häufigsten in der Kategorie 1200–1349 kcal/d und am zweithäufigsten bei 1350–1499 kcal/d zu finden. Insgesamt lag ihr medianer GU mit 1350 kcal/d über demjenigen der kleinwüchsigen Patientengruppe. Der im Rahmen der GU-Messung erhaltene basale RQ war unter den GHD-, pGHD- und SGA-Patienten von vergleichbarer Größe mit im Median 0,89 bzw. 0,87. Bei den UTS-Mädchen konnte ein kleinerer medianer RQ mit 0,83 erhoben werden, der demjenigen der adipösen Patienten mit 0,84 ähnelte.

Vor Beginn der rhGH-Therapie zeigten sich die betrachteten Kompartimente der Körperzusammensetzung in ihrer Werteverteilung unter den Patienten mit Kleinwuchs wie folgt: Bei der GHD-Untergruppe konnte geschlechtsübergreifend die höchste mediane LBM von 14,5 kg festgestellt werden, vgl. **Tabelle 10**. Geschlechtsspezifisch war bei den UTS-Mädchen die mediane LBM am größten mit 12,9 kg. Ihre basale FM lag mit im Median 4,5 kg über derjenigen aller kleinwüchsigen Patienten. Die geringste mediane LBM sowie FM wiesen meist die diesbezüglich nur minimal voneinander differierenden Patientenuntergruppen mit SGA und GHD auf. Mit einer um nahezu dreifach höheren medianen LBM der adipösen Patientengruppe von 34,6 kg und einer bis zu neunfach größeren medianen FM mit 31,3 kg überstiegen die Maße dieser Kompartimente ersichtlich jene der kleinwüchsigen Patienten.

Innerhalb der Patientengruppe mit Kleinwuchs war der IGF-I-Spiegel mit einem Medianwert von 53,0 ng/ml bei den Patienten mit einem vollständigen und substituitionsbedürftigen Wachstumshormonmangel (GHD) erwartungsgemäß am geringsten, gefolgt von der Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel (pGHD) mit 60,5 ng/ml. Der mediane IGF-I lag bei den SGA- und UTS-Patienten erwartungsgemäß in einem höheren Wertebereich.

Überblickend waren die basalen apparativen Daten der kleinwüchsigen Patienten bis auf einen höheren RQ im Median kleiner als bei den Patienten mit Adipositas.

**Tabelle 10:** Basale apparative und laborchemische Daten der Patienten(unter)gruppen vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention  
*Stat. Kennwert:* statistischer Kennwert, *GHD:* Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, *pGHD:* Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, *SGA:* small for gestational age, *UTS:* Ullrich-Turner-Syndrom, *ADIP:* adipöse Patientengruppe, ♂ Symbol für männliches Geschlecht, ♀ Symbol für weibliches Geschlecht, *n:* Patientenanzahl, *GU:* Grundumsatz, *LBM:* lean body mass = Magermasse, *FM:* Fettmasse, *IGF-I:* insulin-like growth factor-I, *1:* vor Interventionsbeginn, *IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum.

Parameter	Stat. Kennwert	GHD	pGHD	SGA	UTS	ADIP
		♂ n = 43 ♀ n = 19 n gesamt = 62	♂ n = 79 ♀ n = 22 n gesamt = 101	♂ n = 38 ♀ n = 28 n gesamt = 66	♀ n = 23 n gesamt = 23	♂ n = 160 ♀ n = 158 n gesamt = 318
<b>GU 1</b> (kcal/d)	Median	865	930	828	1082	1350
	IQR	753–	793–	757–	967–	1164–
	Min.	997	1059	953	1267	1588
	Max.	581	475	547	748	721
	Gültige Anzahl	1621	2571	1458	1602	2790
<b>RQ 1</b>	Median	62	101	66	23	318
	IQR	0,89	0,87	0,87	0,83	0,84
	Min.	0,82–	0,80–	0,79–	0,77–	0,81–
	Max.	0,93	0,93	0,94	0,98	0,88
	Gültige Anzahl	0,71	0,65	0,63	0,63	0,62
<b>LBM 1</b> (kg)	Median	1,03	1,09	1,13	1,10	1,08
	IQR	62	101	66	23	318
	Min.	0,89	0,87	0,87	0,83	0,84
	Max.	0,82–	0,80–	0,79–	0,77–	0,81–
	Gültige Anzahl	0,93	0,93	0,94	0,98	0,88
<b>FM 1</b> (kg)	Median	0,71	0,65	0,63	0,63	0,62
	IQR	1,03	1,09	1,13	1,10	1,08
	Min.	12,19	14,53	12,15	12,91	34,61
	Max.	10,29–	11,06–	10,38–	12,12–	27,65–
	Gültige Anzahl	20,97	18,78	15,68	18,60	42,71
<b>IGF-I 1</b> (ng/ml)	Median	9,18	7,22	8,32	10,34	14,86
	IQR	23,79	33,91	25,60	21,06	71,93
	Min.	3,29	4,16	3,73	4,47	31,32
	Max.	3,06–	3,29–	2,88–	3,77–	23,54–
	Gültige Anzahl	4,44	5,05	4,14	8,4	40,54
<b>IGF-I 1</b> (ng/ml)	Median	1,45	1,68	0,54	2,92	8,55
	IQR	13,08	30,85	12,55	16,54	69,35
	Min.	53,0	60,5	87,0	99,0	-
	Max.	37,0–	40,0–	67,0–	70,0–	-
	Gültige Anzahl	69,0	86,0	125,0	154,0	-
<b>IGF-I 1</b> (ng/ml)	Median	9,0	5,0	19,0	20,0	-
	IQR	112,0	278,0	347,0	210,0	-
	Min.	53,0	60,5	87,0	99,0	-
	Max.	37,0–	40,0–	67,0–	70,0–	-
	Gültige Anzahl	61	98	65	22	-

#### **Anthropometrische und apparative Daten der Referenzgruppe der gesunden Mädchen**

Zur vergleichenden Gegenüberstellung mit den weiblichen Patientengruppen (v.a. UTS), wurden ebenso anthropometrische und apparative Parameter der RG der gesunden Mädchen erhoben (N = 20), vgl. **Tabelle 11**. Die Ermittlung dieser Daten fand in einem medianen Alter von 8,2 Jahren statt, das somit annähernd entsprechend dem Altersspektrum der UTS-Patientinnen war (UTS: Alter<sub>Median</sub> = 7,4 Jahre). Die RG wies verglichen mit den UTS-Patientinnen ein etwas höheres, medianes KG von 25,9 kg und eine größere mediane KH von 131,5 cm bei einem minimal geringeren, medianen BMI von 15,7 kg/m<sup>2</sup> auf (UTS: KG<sub>Median</sub> = 22,3 kg, KH<sub>Median</sub> = 116,4 cm, BMI<sub>Median</sub> = 16,0 kg/m<sup>2</sup>). Der GU lag bei den gesunden Mädchen mit im Median 837 kcal/d zwischen dem basalen GU der GHD- und SGA-Untergruppe. Der mediane RQ der RG betrug 0,87. In der Untersuchung der Körperzusammensetzung konnte mittels BIA eine mediane LBM von 25,0 kg und eine FM im Median von 1,5 kg konstatiert werden. Verglichen mit den kleinwüchsigen Patienten fanden sich folglich bei der RG mehrheitlich die höchsten LBM- und die kleinsten FM-Werte.

**Tabelle 11:** Anthropometrische und apparative Daten der Referenzgruppe der gesunden Mädchen (N = 20)  
*IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum, *KG:* Körpergewicht, *KH:* Körperhöhe, *BMI:* Body-Mass-Index, *GU:* Grundumsatz, *RQ:* respiratorischer Quotient, *LBM:* lean body mass = Magermasse, *FM:* fat mass = Fettmasse.

		Median	IQR	Min.	Max.
<b>Alter</b>	<i>Jahre</i>	8,20	7,00–9,90	6,30	11,60
<b>KG</b>	<i>kg</i>	25,9	22,3–28,9	19,3	39,0
<b>KH</b>	<i>cm</i>	131,5	120,5–136,1	115,0	146,0
<b>BMI</b>	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	15,70	14,67–16,22	13,18	18,30
<b>GU</b>	<i>kcal/d</i>	837	759–880	692	1116
<b>RQ</b>		0,87	0,85–0,90	0,83	0,98
<b>LBM</b>	<i>kg</i>	25,00	21,15–26,60	19,20	30,50
<b>FM</b>	<i>kg</i>	1,50	0,75–3,00	0,50	9,80

#### 3.1.2 Deskription der Patientendaten im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. der Lebensstilintervention

Nach basaler Vorstellung erfolgte, wie in Kap. 2.1, 2.4 und 2.5 beschrieben, bei den kleinwüchsigen Patienten eine rhGH-Therapie und bei den adipösen Patienten eine LI. Im Verlauf der Interventionsformen wurden die anthropometrischen und apparativen Daten der Patienten zu zwei weiteren Zeitpunkten erhoben: bei Kleinwuchs nach 6 und/oder 12 Monaten, bei Adipositas nach 4–12 und/oder 12–38 Monaten. Ein Einschlusskriterium war, dass die GU-Messung nicht an beiden, sondern mindestens an einer der zwei vorgegebenen Kontrolluntersuchungen erfolgen musste (bei Kleinwuchs: stets zu erfüllen, bei Adipositas: falls Werte vorhanden waren). Darüber erklären sich die unterschiedlichen Fallzahlen der an den genannten Terminen erhobenen GU-Werte und auch weiterer im Zuge der GU-Messung erfassten Parameter.

#### ***Anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen unter Intervention***

Im Laufe des beobachteten 12-monatigen Zeitfensters der rhGH-Therapie bei den kleinwüchsigen Patienten war die körperliche Entwicklung anhand steigender anthropometrischer Verlaufsdaten ersichtlich. Erneut zeigte sich innerhalb der Untergruppen dieselbe Rangfolge in der Größenordnung ihrer Körpermaße wie zuvor basal. Nach 6 Monaten wie auch nach 12 Monaten unter rhGH-Therapie wiesen die UTS-Mädchen stets die größten Werte für KG, KH und BMI auf, die ebenfalls jene der gesamten kleinwüchsigen Kohorte (GHD, pGHD und SGA) übertrafen und sich von diesen erkenntlich differenzierten (UTS: Median von KG 2: 24,7 kg, KH 2: 123,9 cm, BMI 2: 16,3 kg/m<sup>2</sup>, KG 3: 25,2 kg, KH 3: 126,3 cm, BMI 3: 16,1 kg/m<sup>2</sup>). Nachfolgend konnten mehrheitlich die nächsthöheren Verlaufsmaße bei pGHD, GHD und SGA konstatiert werden. Unter Intervention unterschieden sich die Werte der beiden letzteren Patientenuntergruppen nun klarer voneinander mit den kleinsten Werten stets bei dem SGA-Kollektiv. Auch bei den adipösen Patienten konnte sowohl zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung nach 4–12-monatiger LI als auch nach 12–38 Monaten im Median eine Zunahme des KG, der KH und des BMI gesehen werden (ADIP: Median von KG

2: 72,7 kg, KH 2: 160,0 cm, BMI 2: 27,9 kg/m<sup>2</sup>, KG 3: 76,8 kg, KH 3: 162,7 cm, BMI 3: 29,2 kg/m<sup>2</sup>). Abermals divergierten diese Werte hinsichtlich ihrer Größe erheblich von denen der kleinwüchsigen Patienten.

Resümierend blieben die Patienten mit Kleinwuchs unter Intervention bzgl. ihrer anthropometrischen Daten im Median leichter, kleiner und hatten einen geringeren BMI als die adipöse Patientengruppe.

Die **Tabelle 12** und die **Tabelle 13** beinhalten das vollständige Wertespektrum.

**Tabelle 12:** Anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen nach 6 Monaten unter rhGH-Therapie bzw. nach 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention  
*Stat. Kennwert:* statistischer Kennwert, *GHD:* Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, *pGHD:* Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, *SGA:* small for gestational age, *UTS:* Ullrich-Turner-Syndrom, *ADIP:* adipöse Patientengruppe, ♂: Symbol für männliches Geschlecht, ♀: Symbol für weibliches Geschlecht, *n:* Patientenzahl, *KG:* Körpergewicht, *KH:* Körperhöhe, *BMI:* Body-Mass-Index, 2: nach 6 bzw. 4–12 Monaten unter Intervention, *IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum.

Parameter	Stat. Kennwert	GHD	pGHD	SGA	UTS	ADIP
		♂ n = 43 ♀ n = 19 n gesamt = 62	♂ n = 79 ♀ n = 22 n gesamt = 101	♂ n = 38 ♀ n = 28 n gesamt = 66	♀ n = 23 n gesamt = 23	♂ n = 160 ♀ n = 158 n gesamt = 318
<b>Alter 2</b> (Jahre)	Median	6,73	7,72	6,60	8,55	12,69
	IQR	5,48–	5,51–	6,02–	6,27–	10,29–
	Min.	3,81	4,26	3,82	4,36	6,03
	Max.	13,96	16,11	13,15	14,20	18,48
	Gültige Anzahl	53	80	47	20	87
<b>KG 2</b> (kg)	Median	17,7	19,7	16,2	24,7	72,7
	IQR	15,2–	15,3–	13,7–	17,6–	59,3–
	Min.	11,6	10,8	9,4	13,0	33,9
	Max.	43,6	72,9	30,5	40,4	130,0
	Gültige Anzahl	50	79	46	20	87
<b>KH 2</b> (cm)	Median	110,0	112,8	107,1	123,9	160,0
	IQR	102,3–	102,6–	101,8–	108,4–	150,9–
	Min.	88,1	83,1	88,8	93,6	121,0
	Max.	142,3	162,0	137,4	139,6	187,9
	Gültige Anzahl	51	79	46	20	87
<b>BMI 2</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Median	14,83	15,15	13,76	16,29	27,87
	IQR	13,92–	13,93–	12,58–	14,53–	25,36–
	Min.	13,06	11,41	10,96	13,83	18,50
	Max.	22,63	27,98	18,31	22,40	45,68
	Gültige Anzahl	50	79	46	20	87

**Tabelle 13:** Anthropometrische Daten der Patienten(unter)gruppen nach 12 Monaten unter rhGH-Therapie bzw. nach 12–38 Monaten unter Lebensstilintervention  
*Stat. Kennwert:* statistischer Kennwert, *GHD:* Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, *pGHD:* Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, *SGA:* small for gestational age, *UTS:* Ullrich-Turner-Syndrom, *ADIP:* adipöse Patientengruppe, ♂: Symbol für männliches Geschlecht, ♀: Symbol für weibliches Geschlecht, *n:* Patientenzahl, *KG:* Körpergewicht, *KH:* Körperhöhe, *BMI:* Body-Mass-Index, *3:* nach 12 bzw. 12–38 Monaten unter Intervention, *IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum.

Parameter	Stat. Kennwert	GHD	pGHD	SGA	UTS	ADIP
		♂ n = 43 ♀ n = 19 n gesamt = 62	♂ n = 79 ♀ n = 22 n gesamt = 101	♂ n = 38 ♀ n = 28 n gesamt = 66	♀ n = 23 n gesamt = 23	♂ n = 160 ♀ n = 158 n gesamt = 318
<b>Alter 3</b> (Jahre)	Median	7,37	8,05	7,55	9,45	13,03
	IQR	5,92– 10,06	6,11– 11,03	6,47– 9,40	6,80– 11,82	11,75– 15,51
	Min.	4,31	4,29	4,53	4,83	8,39
	Max.	14,72	16,49	15,17	14,64	18,81
	Gültige Anzahl	51	87	57	21	53
<b>KG 3</b> (kg)	Median	18,8	20,6	17,9	25,2	76,8
	IQR	16,8– 26,5	16,6– 27,1	15,5– 21,3	19,0– 31,9	61,3– 94,7
	Min.	12,5	11,5	10,4	14,5	40,2
	Max.	42,2	67,1	49,0	42,8	126,1
	Gültige Anzahl	49	85	57	21	53
<b>KH 3</b> (cm)	Median	114,4	116,7	112,3	126,3	162,7
	IQR	107,0– 127,9	107,5– 132,7	106,6– 124,2	110,7– 135,4	149,9– 172,1
	Min.	92,3	97,0	93,0	97,5	129,1
	Max.	146,9	163,8	154,9	142,6	187,8
	Gültige Anzahl	49	84	57	21	53
<b>BMI 3</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Median	15,00	14,88	13,81	16,09	29,21
	IQR	13,99– 15,62	14,09– 16,15	12,92– 15,22	15,22– 17,57	27,47– 32,21
	Min.	13,10	11,30	10,70	13,91	21,26
	Max.	21,41	25,01	20,56	22,02	41,13
	Gültige Anzahl	49	84	57	21	53

#### ***Apparative Daten der Patienten(unter)gruppen unter Intervention***

Im Verlauf der rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten sowie der LI der adipösen Patienten erfolgte ebenfalls die Ermittlung der apparativen Daten zu den oben genannten zwei Kontrollterminen. Gemäß der in Kapitel 1.5 erläuterten Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit, lag der Fokus der Betrachtungen u.a. auf der Veränderung des GU im Verlauf unter Intervention. Zudem wurde die Entwicklung der Körperzusammensetzung (LBM und FM) untersucht.

Eine differenzierte Datendarstellung dieser Parameter zu den zwei Kontrollzeitpunkten erfolgt durch **Tabelle 14**.

Nach stattgehabter 6-monatiger rhGH-Gabe konnte bei der Patientengruppe mit Kleinwuchs in der Mehrzahl der Fälle eine Zunahme des GU festgehalten werden. Diese zeigte sich untergruppenübergreifend, verglichen mit den basalen Daten, in einer Verschiebung der GU-Werteverteilung hin zu der nächsthöheren Kategorie von 900–1049 kcal/d und somit tendenziell steigend. Dieser Trend hielt auch nach 12 Monaten an, so dass zu Kontrolltermin 2 der GU neben der eben genannten Kategorie nun auch vermehrt zwischen 1050–1199 kcal/d erschien. In der untergruppenspezifischen Betrachtung fiel sowohl zum Zeitpunkt der 1. als auch der 2. Kontrolluntersuchung, wie bereits basal bekannt, erneut der im Median außerordentlich hohe GU 2 und GU 3 der UTS-Patientinnen auf (UTS: Median von GU 2: 1145 kcal/d, GU 3: 1199 kcal/d). Erheblich kleiner waren diese beiden GU-Medianwerte in absteigender Reihenfolge jeweils bei pGHD, GHD und SGA. Verglichen mit den kleinwüchsigen Patienten machte der GU der Patientengruppe mit Adipositas im ersten Intervall der LI mehrheitlich eine ebenfalls zunehmende Entwicklung durch, jedoch etwas größeren Ausmaßes. Denn dieser zeigte sich nun am häufigsten in der Kategorie 1500–1649 kcal/d, die zwei Kategorien über der adipösen basalen Ausgangsverteilung lag. Nach 12–38 Monaten war allerdings bei den Patienten mit Adipositas bzgl. ihres GU eine fallende Tendenz anhand der Häufigkeit des GU nun in einer niedrigeren Kategorie von 1350–1499 kcal/d sowie über die direkte Gegenüberstellung des medianen GU 2 mit 1468 kcal/d und des GU 3-Medians mit 1434 kcal/d zu beobachten.

Im Hinblick auf die weiteren apparativ erhobenen Daten wie LBM und FM konnte analog zu dem GU und den anthropometrischen Werten im Laufe der rhGH-Therapie ein mehrheitlicher Anstieg dieser in jeder kleinwüchsigen Untergruppe eruiert werden. Die Patientinnen mit UTS erreichten sowohl nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten im Median nicht nur die höchsten Werte aller kleinwüchsigen Patientenuntergruppen bzgl. des GU, sondern auch der LBM und FM (UTS: Median von LBM 2: 20,9 kg, FM 2: 4,9 kg, LBM 3: 20,3 kg, FM 3: 4,5 kg). Die geringste LBM und FM wiesen, gemäß dem basalen Verhalten, auch im Verlauf die GHD- und SGA-Patienten auf. In Abgrenzung zu den Patienten mit Kleinwuchs war ebenso bei den adipösen Patienten im Verlauf nach 4–12 sowie 12–38 Monaten eine kontinuierliche Zunahme der LBM im Median ersichtlich (ADIP: Median von LBM 1: 34,6 kg, LBM 2: 35,9 kg, LBM 3: 38,5 kg). Die mediane FM reduzierte sich im ersten Intervall minimal um 300 g, stieg jedoch im zweiten Intervall wieder an (ADIP: Median von FM 1: 31,3 kg, FM 2: 31,0 kg, FM 3: 33,2 kg). Auch in diesen beiden Folgeintervallen war die Größenordnung der adipösen LBM und FM derjenigen der kleinwüchsigen Patienten erheblich überlegen.

Kurzum fanden sich die im Rahmen der Intervention erhobenen apparativen Daten wie GU, LBM und FM der kleinwüchsigen Patientengruppe im Median unter denjenigen der Patienten mit Adipositas.

**Tabelle 14:** Apparative Daten der Patienten(unter)gruppen im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. der Lebensstilintervention  
*Stat. Kennwert:* statistischer Kennwert, *GHD:* Patientenuntergruppe mit Wachstumshormonmangel, *pGHD:* Patientenuntergruppe mit partiellem Wachstumshormonmangel, *SGA:* small for gestational age, *UTS:* Ullrich-Turner-Syndrom, *ADIP:* adipöse Patientengruppe, ♂: Symbol für männliches Geschlecht, ♀: Symbol für weibliches Geschlecht, *n:* Patientenanzahl, *GU:* Grundumsatz, *LBM:* lean body mass = Magermasse, *FM:* Fettmasse, *2:* nach 6 bzw. 4–12 Monaten unter Intervention, *3:* nach 12 bzw. 12–38 Monaten unter Intervention, *IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum.

Parameter	Stat. Kennwert	GHD	pGHD	SGA	UTS	ADIP
		♂ n = 43 ♀ n = 19 n gesamt = 62	♂ n = 79 ♀ n = 22 n gesamt = 101	♂ n = 38 ♀ n = 28 n gesamt = 66	♀ n = 23 n gesamt = 23	♂ n = 160 ♀ n = 158 n gesamt = 318
<b>GU 2</b> (kcal/d)	Median	1005	1020	922	1145	1468
	IQR	909–1222	918–1191	844–1045	1035–1390	1230–1621
	Min.	666	645	629	826	782
	Max.	1560	1971	1463	1702	2586
	Gültige Anzahl	51	80	47	20	87
<b>LBM 2</b> (kg)	Median	14,90	15,09	13,35	20,85	35,91
	IQR	12,49–21,21	12,09–26,00	11,26–17,37	16,70–23,11	30,09–46,89
	Min.	11,59	9,42	10,49	14,59	20,10
	Max.	26,60	39,81	22,45	23,34	71,47
	Gültige Anzahl	8	18	7	4	84
<b>FM 2</b> (kg)	Median	2,87	3,71	2,89	4,91	31,01
	IQR	2,17–5,67	2,88–4,91	2,03–6,36	4,06–10,39	25,80–42,08
	Min.	1,87	1,07	1,86	3,56	12,36
	Max.	9,45	31,25	12,95	15,51	67,88
	Gültige Anzahl	8	18	7	4	84
<b>GU 3</b> (kcal/d)	Median	1045	1073	963	1199	1434
	IQR	890–1252	933–1266	836–1082	1017–1341	1202–1550
	Min.	715	668	667	916	940
	Max.	1732	1900	1846	1779	2222
	Gültige Anzahl	51	88	57	21	53
<b>LBM 3</b> (kg)	Median	15,37	16,33	15,00	20,32	38,51
	IQR	14,37–19,50	14,16–21,02	13,65–17,82	15,72–24,51	30,59–49,40
	Min.	12,66	10,41	11,26	14,90	23,29
	Max.	29,36	38,85	40,30	25,62	73,08
	Gültige Anzahl	13	28	22	8	53
<b>FM 3</b> (kg)	Median	3,08	3,18	3,09	4,51	33,16
	IQR	2,21–3,39	2,55–3,42	2,01–4,07	3,06–8,13	25,52–39,88
	Min.	1,55	1,66	0,56	2,17	15,68
	Max.	12,92	8,99	11,81	18,54	60,01
	Gültige Anzahl	13	28	22	8	53

## 3.2 Basaler Grundumsatz vor rhGH-Therapie bzw. vor Lebensstilintervention

Nach erfolgter Deskription der Patientencharakteristika galt es die erhobenen Parameter in Beziehung zueinander zu setzen, sowohl durch Anwendung deskriptiver als auch induktiver Statistik.

Vor Einleitung einer Intervention im Sinne der rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und LI bei Adipositas, erfolgte die präzise Analyse des GU und weiterer mit diesem in Zusammenhang vermuteter Variablen. Die an dem Vorstellungszeitpunkt unmittelbar vor Interventionsbeginn erhobenen Messdaten wurden nachfolgend untersucht und als „basale Werte“ bezeichnet.

### 3.2.1 Kleinwuchs

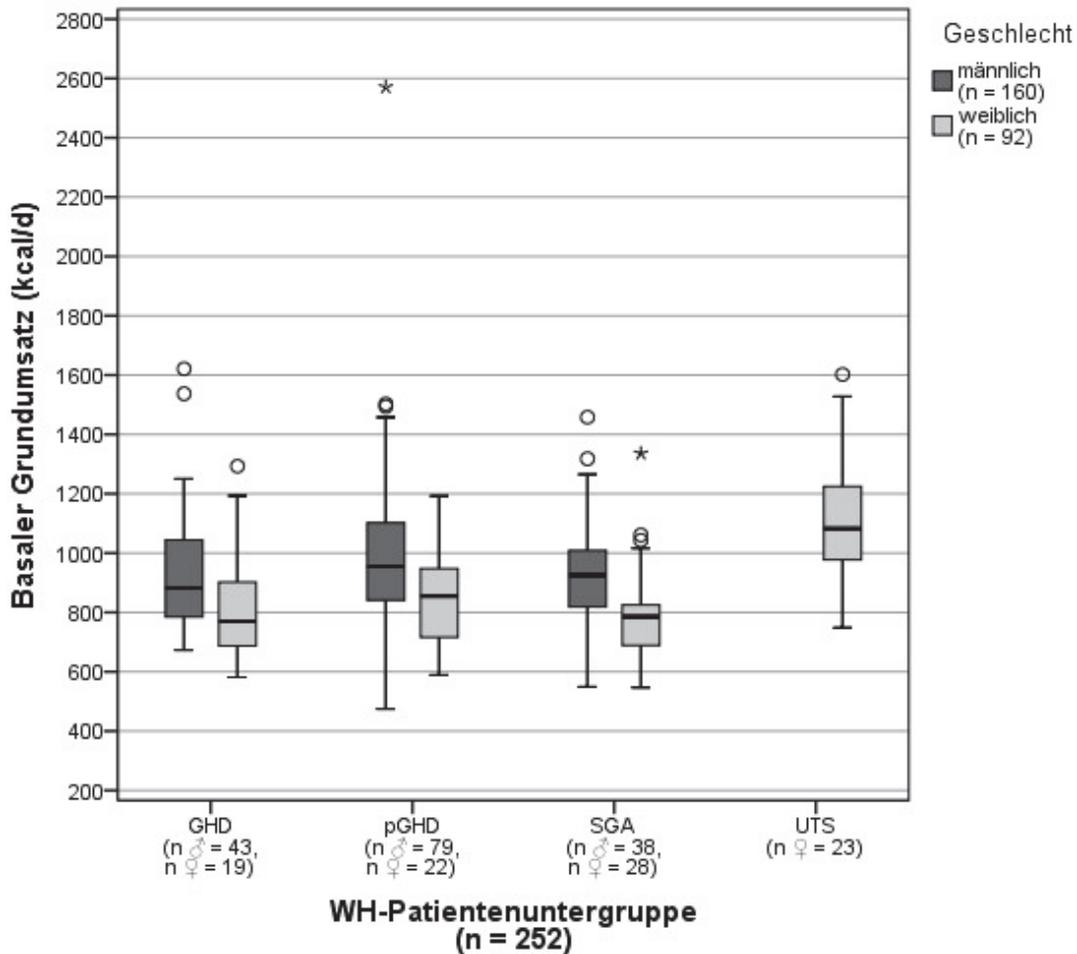
Die Untersuchung des basalen GU der Patientengruppe mit Kleinwuchs erfolgte zunächst im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse. Diese sollte der Beschreibung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den in Kap. 2.7.2.2 genannten Prädiktorvariablen (multivariat) und dem basalen GU dienen. Da der Effekt des Vorliegens oder Nicht-Vorliegens eines UTS sehr stark war und den Geschlechtseffekt überlagerte, wurden vier alternative Analysen durchgeführt: 1. für alle  $n = 252$  Patienten, 2. für  $n = 229$  Patienten ohne UTS, 3. für  $n = 160$  männliche Patienten und 4. für  $n = 92$  weibliche Patienten. Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass das UTS ein wichtiger, unabhängiger Prädiktor hinsichtlich des basalen GU war und auf diesen einen determinierenden Einfluss hatte. Neben der großen Bedeutung des UTS zeigte sich zudem eine starke Korrelation zwischen dem basalen GU und den unabhängigen Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, Körperhöhe, BMI und insbesondere der LBM. Keine bedeutsame Rolle spielte das Bestehen eines WH-Mangels.

Die Ergebnisse der bivariaten Statistik der Patientengruppe mit Kleinwuchs, der Untersuchung zweier Merkmale, werden nachfolgend dargestellt.

#### 3.2.1.1 *Untersuchung: basaler Grundumsatz und Geschlecht sowie Patientenuntergruppen*

Zum Zeitpunkt der Vorstellung unmittelbar vor Beginn der rhGH-Therapie konnte bei den männlichen Patienten mit Kleinwuchs ( $n = 160$ ) ein im Median um 80 kcal/d höherer basaler GU gemessen werden als bei den weiblichen, kleinwüchsigen Patienten ( $n = 92$ ), 929 kcal/d vs. 849 kcal/d. Bei der statistischen Analyse mittels Boxplots (vgl. **Abb. 14**) zeigte sich bei den Jungen eine annähernd ausgeglichene GU-Werte Verteilung, da meist sowohl der Median sich im mittleren Boxbereich als auch die Box selbst sich inmitten der beiden Whisker befanden (IQR: 821–1054 kcal/d, Min.: 475 kcal/d, Max.: 2571 kcal/d). Bei den Mädchen erbrachte die Boxplot-Analyse (vgl. **Abb. 14**) eine vorwiegend rechtsschiefe Werteverteilung, was sich anhand einer dichteren Werteverteilung in Richtung des unteren, kürzeren Whiskers und folglich niedrigerer Werte konstatieren ließ (IQR: 726–1027 kcal/d, Min.: 547 kcal/d, Max.: 1602 kcal/d). Somit konnte festgehalten werden, dass der basale GU bei den Jungen meist größer war als bei den Mädchen.

Unter den männlichen Patienten hatten die GHD-Patienten ( $n = 43$ ) den niedrigsten medianen GU mit 882 kcal/d (IQR: 785–1049 kcal/d, Min.: 673 kcal/d, Max.: 1621 kcal/d). Der Wertebereich der SGA-Patienten ( $n = 38$ ) umfasste ein ähnliches Spektrum, wobei der mediane GU mit 925 kcal/d etwas höher lag. Patienten mit pGHD ( $n = 79$ ) verfügten über den höchsten medianen GU mit 955 kcal/d. Innerhalb der Gruppe der kleinwüchsigen Mädchen wurden ebenso die geringsten GU-Werte bei den GHD-Patientinnen ( $n = 19$ ) festgestellt (Median: 770 kcal/d, IQR: 679–909 kcal/d, Min.: 581 kcal/d, Max.: 1293 kcal/d). Etwas höher war der mediane GU bei den SGA-Patientinnen ( $n = 28$ , 786 kcal/d) und bei den Mädchen mit pGHD ( $n = 22$ , 855 kcal/d). Besonders auffallend war der außergewöhnlich hohe mediane GU der UTS-Patientinnen ( $n = 23$ ) mit 1082 kcal/d, der sogar den höchsten medianen GU-Wert der pGHD-Jungen (pGHD  $\sigma$ : medianer GU = 955 kcal/d) übertraf. Dies bedurfte einer genaueren Analyse, die in Kap. 3.5 gesondert unternommen wurde. Zusammenfassend war der GU umso niedrigerer, je eher ein vollständiger, substituitionsbedürftiger GHD bestand.

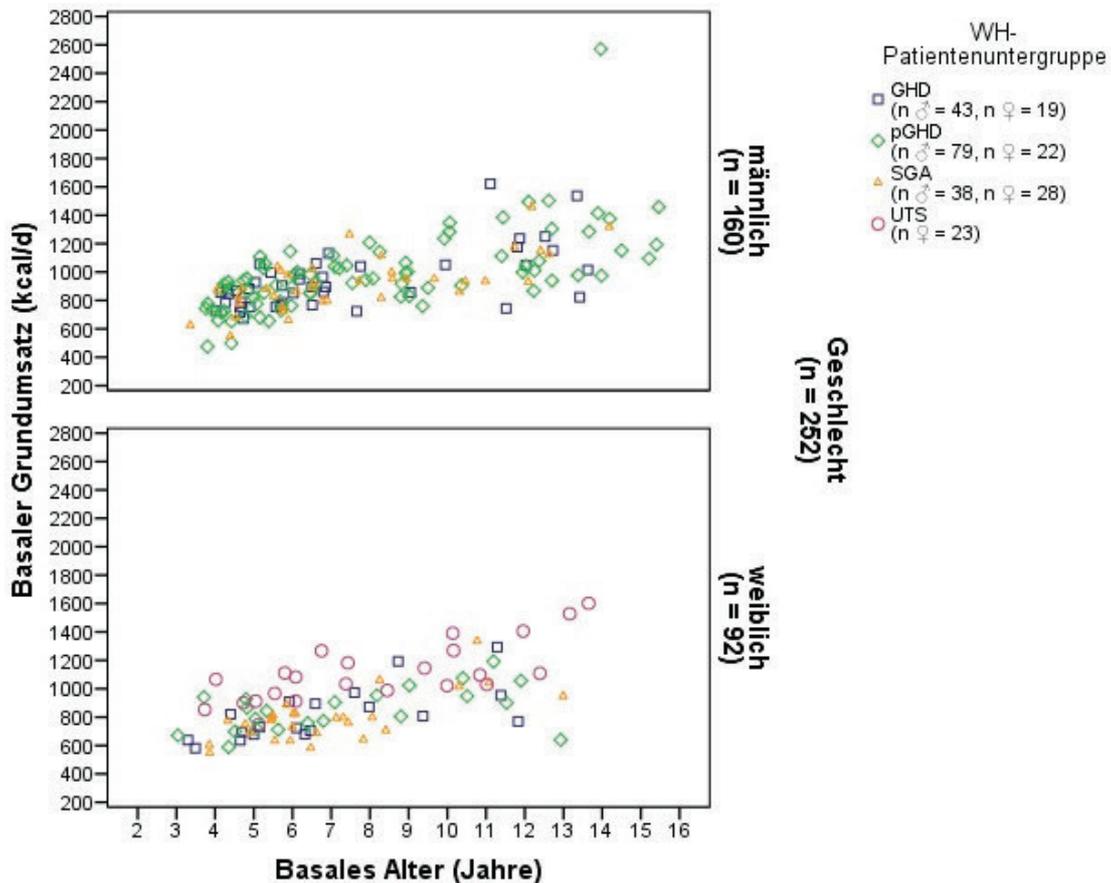


**Abb. 14:** Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten

Um eine Aussage über die anteilig verbrannten Substanzklassen der Nahrung treffen zu können, wurde der basale RQ bestimmt. Dieser betrug bei den kleinwüchsigen Jungen (n = 160) im Median 0,88 (IQR: 0,81–0,93, Min.: 0,63, Max.: 1,13). Bei Mädchen mit Kleinwuchs (n = 92) lag der mediane basale RQ bei 0,87 (IQR: 0,79–0,95, Min.: 0,63, Max.: 1,1). Im Vergleich untereinander wiesen die Mädchen einen geringfügig höheren Fettanteil der Nahrung auf, die Jungen einen etwas höheren Kohlenhydratanteil. Insgesamt lagen die RQ-Werte minimal über dem durchschnittlichen mitteleuropäischen RQ mit 0,82. Geschlechtsübergreifend konnten ähnliche, basale RQ-Medianwerte in den kleinwüchsigen Patientenuntergruppen (Ausnahme: UTS) festgestellt werden (RQ<sub>GHD</sub> = 0,89, RQ<sub>pGHD</sub> = 0,87, RQ<sub>SGA</sub> = 0,87, RQ<sub>UTS</sub> = 0,83).

**3.2.1.2 Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter**

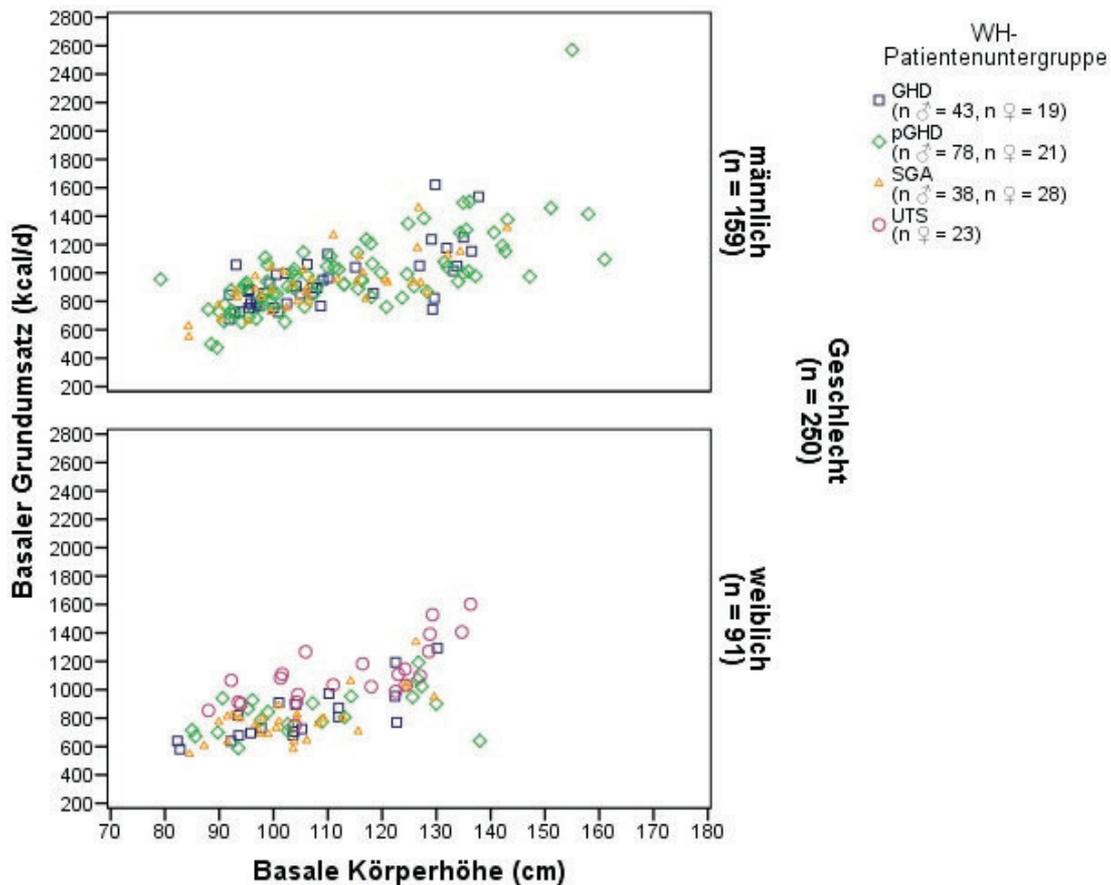
Die Abhängigkeit des basalen GU von dem basalen Alter wurde mithilfe einer bivariaten Korrelationsanalyse untersucht (vgl. Abb. 15). Hierbei zeigte sich bei beiden Geschlechtern jeweils eine stark positive Korrelation mit einem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten der Jungen (n = 160) von  $r_s = 0,68$  und der Mädchen (n = 92) von  $r_s = 0,59$ . Mit einem  $r_s$  von 0,72 konnte der stärkste Zusammenhang bei den UTS-Patientinnen (n = 23) verzeichnet werden. Bei den weiteren kleinwüchsigen Patientenuntergruppen zeigten sich folgende Korrelationskoeffizienten: GHD (n = 62):  $r_s = 0,59$ , pGHD (n = 101):  $r_s = 0,67$  und SGA (n = 66):  $r_s = 0,64$ . Mit zunehmendem Alter stieg folglich der GU an.



**Abb. 15:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter der kleinwüchsigen Patienten

**3.2.1.3 Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Körperhöhe**

Da der basale GU von der Körperzusammensetzung, insbesondere der LBM, abhängig ist (siehe Kap. 3.2.1.4) und die LBM eng mit der KH korreliert ist, galt es den direkten Zusammenhang der vergleichsweise leicht zu messenden basalen KH mit dem basalen GU darzulegen (vgl. **Abb. 16**). Diese war stark positiv. Die Jungen (n = 159) mit Kleinwuchs wiesen einen  $r_s$  von 0,7 auf und die Mädchen (n = 91) einen  $r_s$  von 0,63. Bei den UTS-Mädchen (n = 23) lag der stärkste Zusammenhang mit  $r_s = 0,74$  vor. Die Korrelationen der anderen Patientenuntergruppen waren ähnlich stark mit GHD (n = 62):  $r_s = 0,66$ , pGHD (n = 99):  $r_s = 0,68$  und SGA (n = 66):  $r_s = 0,67$ . Resultierend ging eine größere KH mit einem höheren GU einher.



**Abb. 16:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Körperhöhe der kleinwüchsigen Patienten

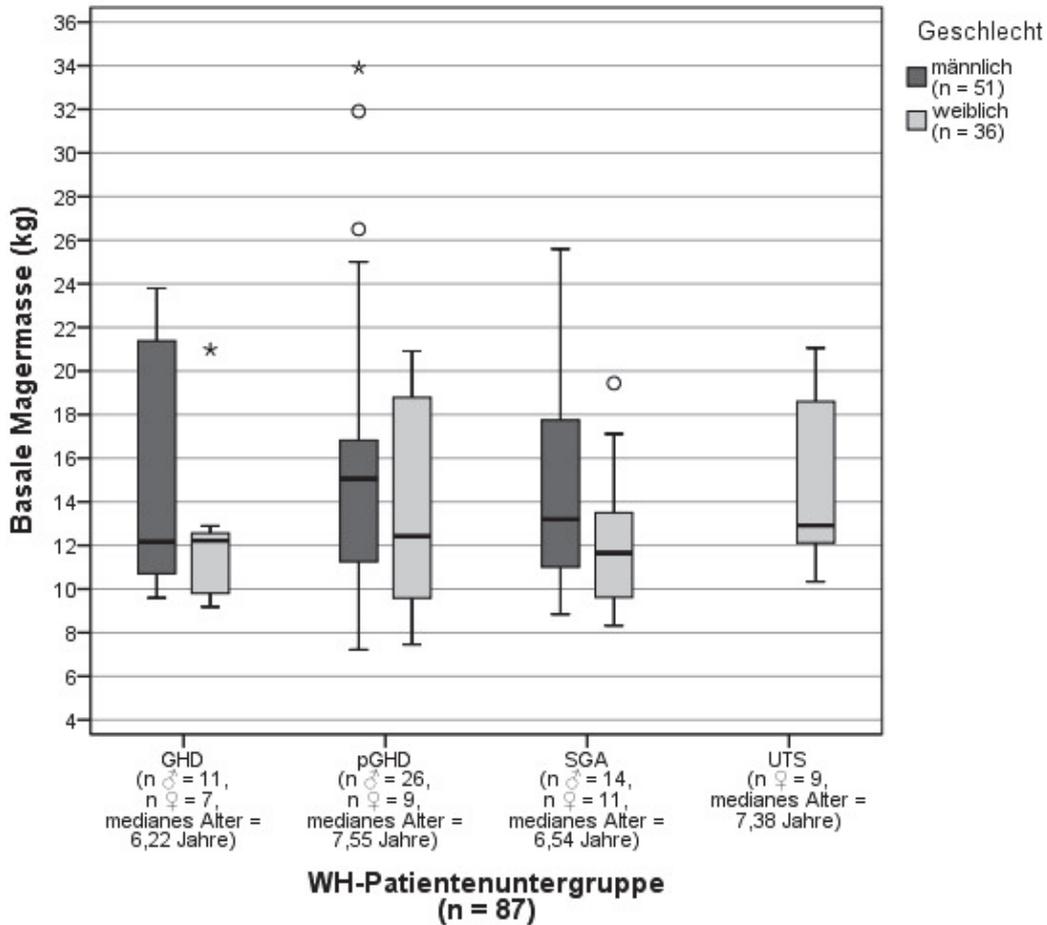
#### 3.2.1.4 *Untersuchung: basaler Grundumsatz und basale Magermasse*

In der hypothetischen Überlegung der vorliegenden Arbeit galt die Körperzusammensetzung und hierunter vorwiegend das Kompartiment der LBM als einer der wichtigsten Einflussfaktoren hinsichtlich des GU. Dieser Zusammenhang wird nachfolgend dargestellt. Zunächst sollte die basale LBM als eigenständiger Parameter untersucht werden. Die Boxplot-Analyse der LBM erfolgte unter Angabe des untergruppenübergreifenden Altersmedian, da neben dem GU auch die LBM von dem Alter abhängig war (LBM  $\leftrightarrow$  Alter:  $r_{s\text{ gesamt}} = 0,92$ ,  $n = 87$ ), vgl. **Abb. 17**.

Im Median betrug die basale LBM bei den männlichen Patienten mit Kleinwuchs ( $n = 51$ ) in einem medianen Alter von 7,05 Jahren 13,8 kg (IQR: 10,98–20,97 kg, Min.: 7,22 kg, Max.: 33,91 kg) und war somit um 1,65 kg höher als diejenige der weiblichen, kleinwüchsigen Patienten ( $n = 36$ ) mit 12,15 kg (IQR: 9,84–17,17 kg, Min.: 7,46 kg, Max.: 21,06 kg, Altersmedian: 6,53 Jahre). Bei der grafischen Darstellung der Ergebnisse mittels Boxplots zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine überwiegend rechtsschiefe Werteverteilung. In der Mehrzahl der Fälle wiesen die Jungen eine größere basale LBM auf als die Mädchen.

Innerhalb der männlichen Patientengruppe verfügten basal mit jedoch weiter Streuung die GHD-Patienten ( $n = 11$ ) über die niedrigste mediane LBM mit 12,16 kg in einem medianen Alter von 5,67 Jahren. Jungen mit SGA ( $n = 14$ , Altersmedian: 7,41 Jahre) wiesen die nächsthöhere basale LBM auf (Median: 13,19 kg) und bei Patienten mit pGHD ( $n = 26$ , Altersmedian: 7,77 Jahre) konnte folglich die höchste mediane LBM mit 15,05 kg festgestellt werden. Unter den kleinwüchsigen Mädchen lag die niedrigste, mediane basale LBM jedoch mit 11,65 kg in der SGA-Untergruppe ( $n = 11$ , Altersmedian: 6,47 Jahre). Bei Patientinnen mit GHD ( $n = 7$ , Altersmedian: 6,32 Jahre) konnte im Median eine basale LBM von 12,22 kg und bei den pGHD-Mädchen ( $n = 9$ , Altersmedian: 6,80 Jahre) von 12,42 kg festgehalten werden. Analog zu den basalen GU-Werten zeigten sich ebenso hohe basale LBM-Werte in der im Median 7,38 Jahre alten UTS-Patientenuntergruppe ( $n = 9$ , LBM-Median: 12,91 kg). Auch dieser Sachverhalt sollte in Kap. 3.5, insbesondere hinsichtlich einer möglichen Auswirkung auf den GU, detaillierter beleuchtet werden.

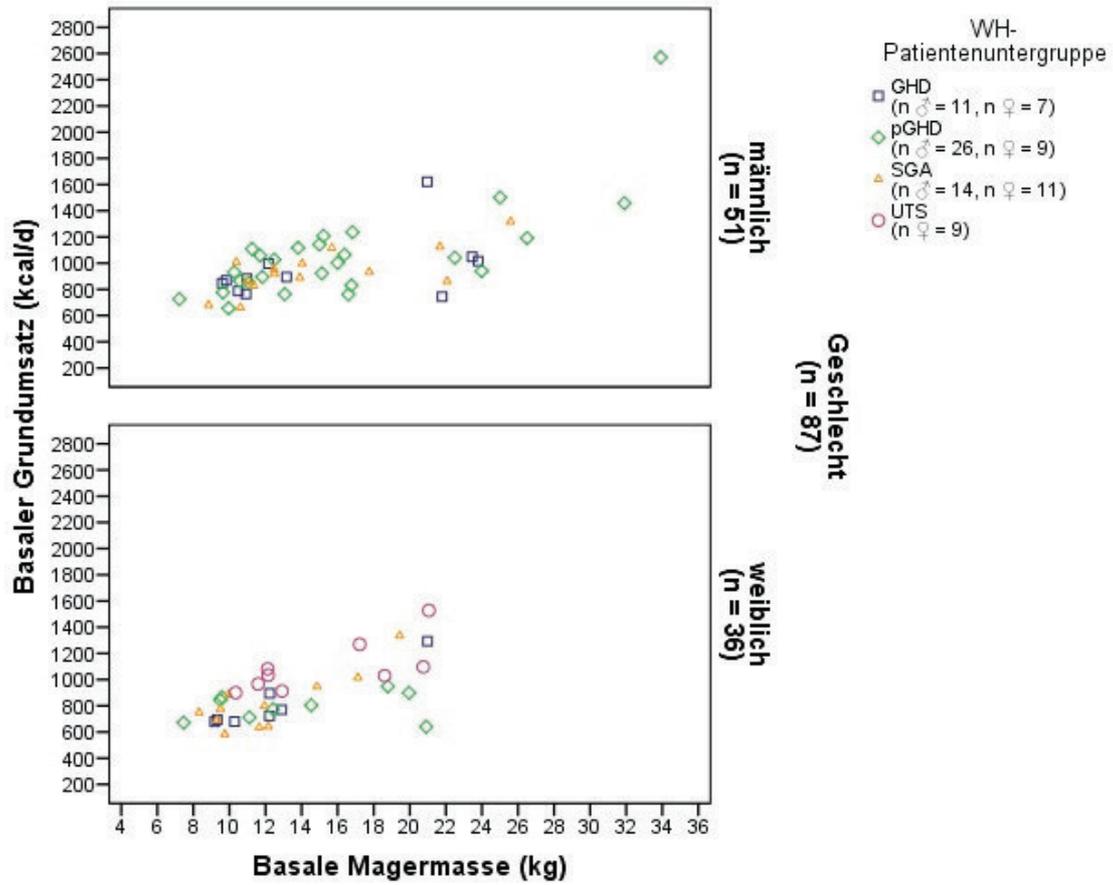
Zusammenfassend lagen die niedrigsten LBM-Werte vorwiegend bei Patienten mit GHD und SGA vor.



**Abb. 17:** Basale Magermasse in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten

Um eine vermutete Abhängigkeit des basalen GU von der basalen LBM verifizieren zu können, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt und die Ergebnisse im nachfolgenden Scatterplot grafisch veranschaulicht (vgl. **Abb. 18**). Eine hieraus resultierende, geschlechtsunabhängige stark positive Korrelation bestätigte diese Annahme. Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient der Jungen ( $n = 51$ ) lag bei  $r_s = 0,63$  und der Mädchen ( $n = 36$ ) bei  $r_s = 0,6$ . Der Zusammenhang war bei Patienten mit SGA ( $n = 25$ ,  $r_s = 0,72$ ) sowie UTS ( $n = 9$ ,  $r_s = 0,72$ ) deutlich stärker als bei Patienten mit GHD ( $n = 18$ ,  $r_s = 0,65$ ) und pGHD ( $n = 35$ ,  $r_s = 0,56$ ). Es ließ sich schlussfolgern: Je größer die LBM, desto höher der GU.

### 3 ERGEBNISSE



**Abb. 18:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Magermasse der kleinwüchsigen Patienten

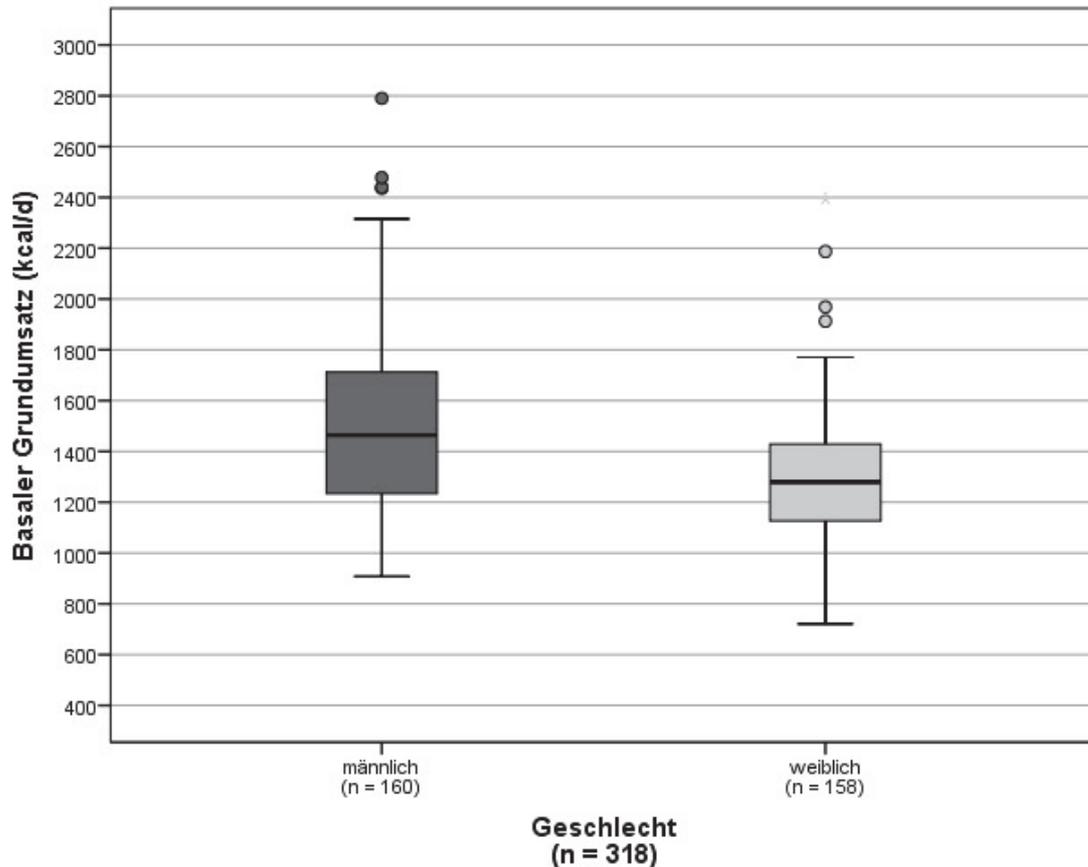
#### 3.2.2 Adipositas

Die im Rahmen der Vorstellung direkt vor Beginn der LI erhobenen basalen Daten der Patientengruppe mit Adipositas wurden ebenso wie die der kleinwüchsigen Patienten einer Analyse mittels bivariater Statistik unterzogen. Die Ergebnisse sind nachfolgend aufgeführt.

##### 3.2.2.1 *Untersuchung: basaler Grundumsatz und Geschlecht*

Der im Rahmen dieser ersten Vorstellung gemessene basale GU lag bei den männlichen adipösen Patienten ( $n = 160$ ) im Median um 180 kcal/d höher als bei den weiblichen adipösen Patienten ( $n = 158$ ),  $\sigma$ : 1460 kcal/d vs.  $\sigma$ : 1280 kcal/d.

Das Wertespektrum des basalen GU der adipösen Jungen war mit einem Minimum von 908 kcal/d und einem Maximum von 2790 kcal/d etwas weitreichender als das der adipösen Mädchen. Der IQR der männlichen Patienten mit Adipositas lag bei 1231–1713 kcal/d. Gemäß der Boxplots in **Abb. 19** konnte bei den Jungen eine rechtsschiefe Werteverteilung in Richtung niedrigerer Werte festgestellt werden. Bei Mädchen mit Adipositas ließ sich eine nahezu ausgeglichene bis tendenziell linksschiefe GU-Werteverteilung konstatieren (vgl. **Abb. 19**). So lag der Median im mittleren Boxbereich und die Box inmitten der beiden Whisker mit einer leichten Verschiebung in Richtung des oberen Whiskers und somit höherer GU-Werte (IQR: 1127–1429 kcal/d, Min.: 721 kcal/d, Max.: 2395 kcal/d). Zusammenfassend zeigte sich, dass der basale GU bei den Jungen meist größer war als bei den Mädchen.

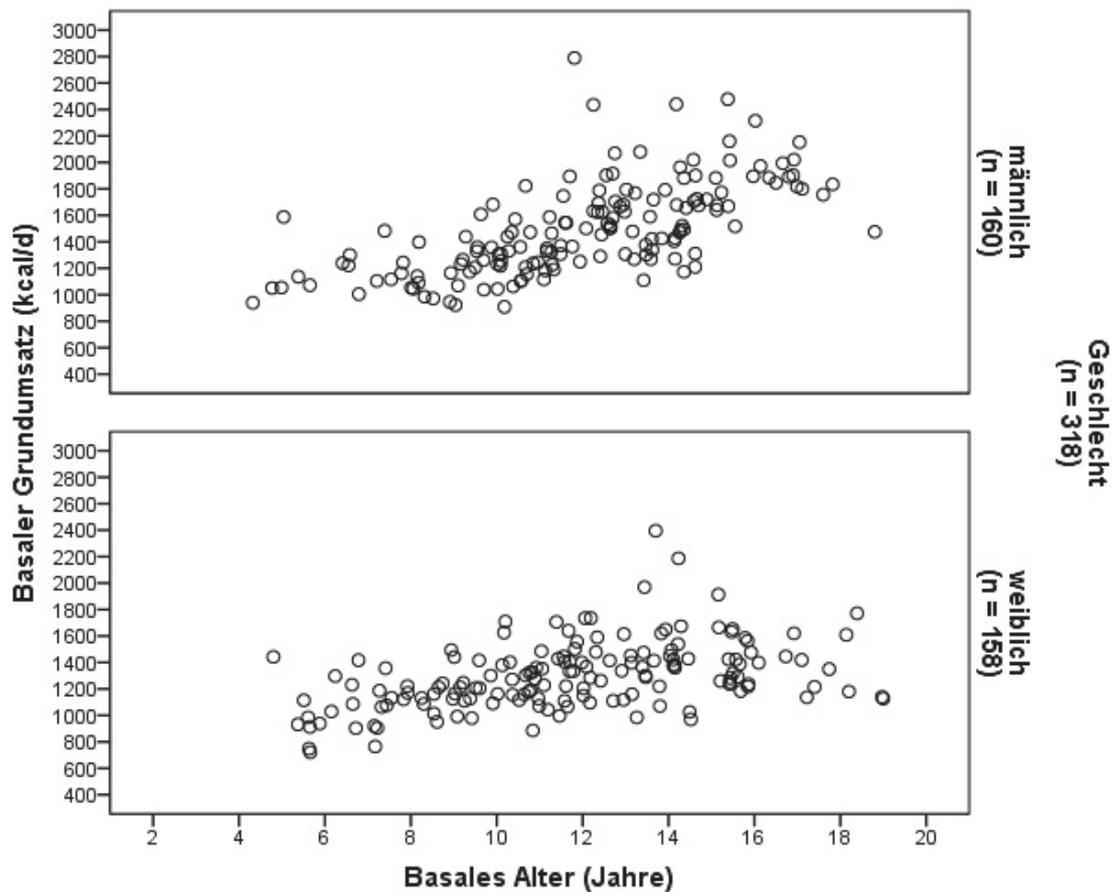


**Abb. 19:** Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten

Insbesondere bei den adipösen Patienten war die Information über die Zusammensetzung der Nahrung von großer Bedeutung. Ob eher Kohlenhydrate oder Fette verbrannt wurden, konnte durch die Bestimmung des basalen RQ erfahren werden. Sowohl die adipösen Jungen ( $n = 160$ ) als auch die adipösen Mädchen ( $n = 157$ ) verfügten über einen medianen RQ von 0,84 (IQR: 0,81–0,88). Resultierend kann man sagen, dass nicht hauptsächlich Fette verbrannt wurden, denn sonst müsste der RQ entsprechend niedriger (ca. um 0,7) liegen. Es handelte sich eher um eine kohlenhydratreiche und eiweißbetonte Ernährungszusammensetzung. Der adipöse mediane RQ lag folglich minimal über dem durchschnittlichen mitteleuropäischen RQ von 0,82.

**3.2.2.2 Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter**

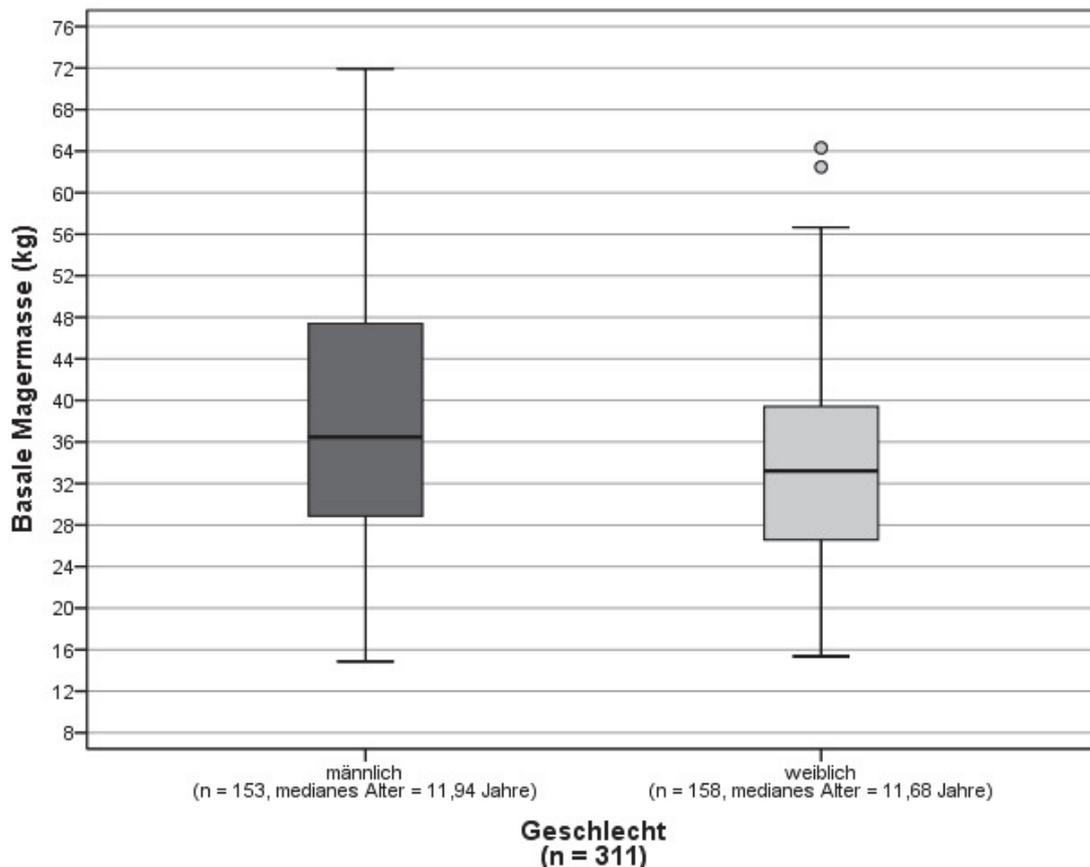
Inwiefern sich der basale GU bei steigendem Alter der adipösen Patienten verhält, wurde mittels bivariater Korrelationsanalyse untersucht (vgl. Abb. 20). Der basale GU und das basale Alter korrelierten insgesamt geschlechtsübergreifend (n = 318) mit einem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten von  $r_s = 0,58$  stark positiv miteinander. Adipöse Jungen (n = 160) zeigten mit einem  $r_s$  von 0,72 einen stärkeren Zusammenhang auf. Bei Mädchen mit Adipositas (n = 158) lag eine Korrelation mittlerer Stärke mit einem  $r_s$  von 0,48 vor. Zusammenfassend nahm mit steigendem Alter der GU zu.



**Abb. 20:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter der adipösen Patienten

**3.2.2.3 Untersuchung: basaler Grundumsatz und basale Magermasse**

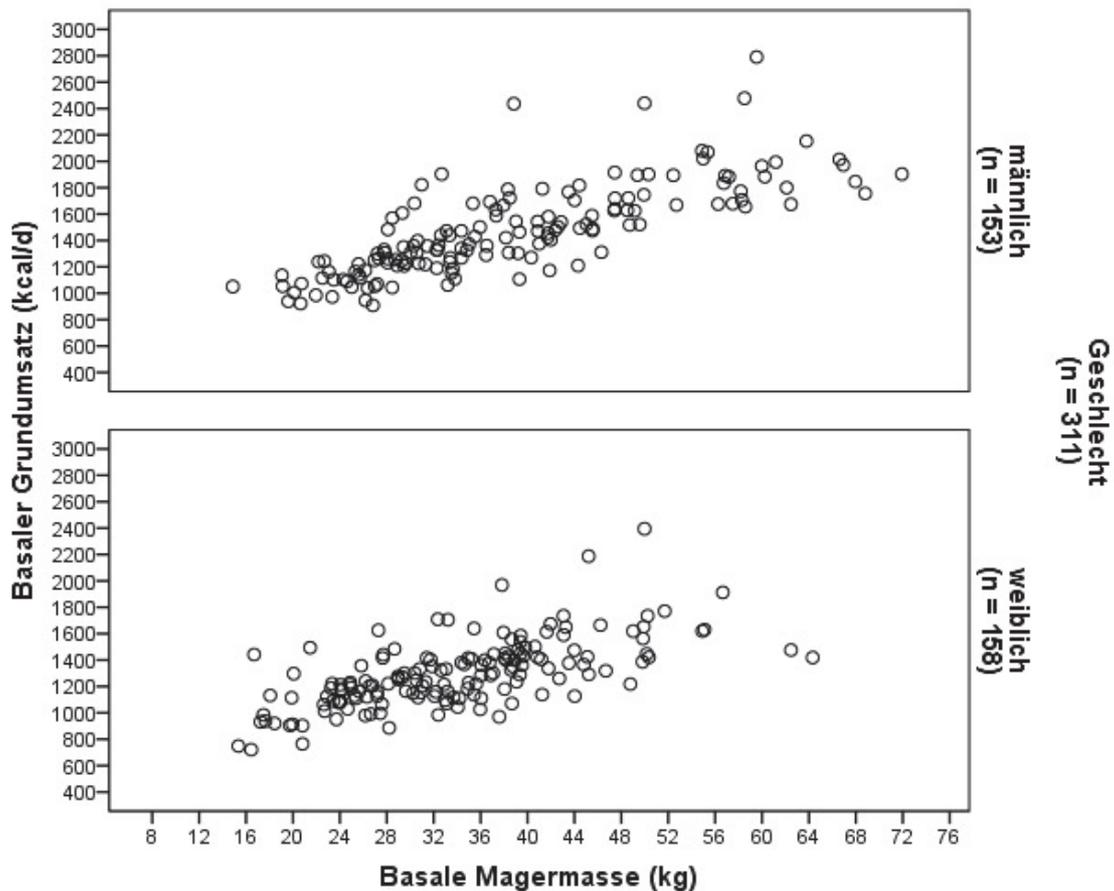
Insbesondere in der adipösen Patientengruppe war die Ermittlung der Körperzusammensetzung von großer Bedeutung. So diente die LBM mit dem darin befindlichen Kompartiment der Muskelmasse als ein wichtiger Ausgangsparameter vor Interventionsbeginn sowie als Verlaufsparemeter zur Überwachung der LI. Diese basale LBM korrelierte mit dem basalen Alter stark positiv ( $r_{s \text{ gesamt}} = 0,87$ ,  $n = 311$ ). Bei den Jungen mit Adipositas ( $n = 153$ ) war sie in einem medianen Alter von 11,94 Jahren mit im Median 36,47 kg (IQR: 28,87–47,40 kg, Min.: 14,86 kg, Max.: 71,93 kg) um 3,26 kg größer als bei den adipösen Mädchen ( $n = 158$ , Altersmedian: 11,68 Jahre, Median: 33,21 kg, IQR: 26,56–39,41 kg, Min.: 14,35 kg, Max.: 64,32 kg). Die Boxplot-Analyse (vgl. **Abb. 21**) ergab geschlechtsübergreifend eine rechtsschiefe Verteilung der Werte. Letztlich wiesen die Jungen mit Adipositas meist eine größere LBM auf als die adipösen Mädchen.



**Abb. 21:** Basale Magermasse in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten

### 3 ERGEBNISSE

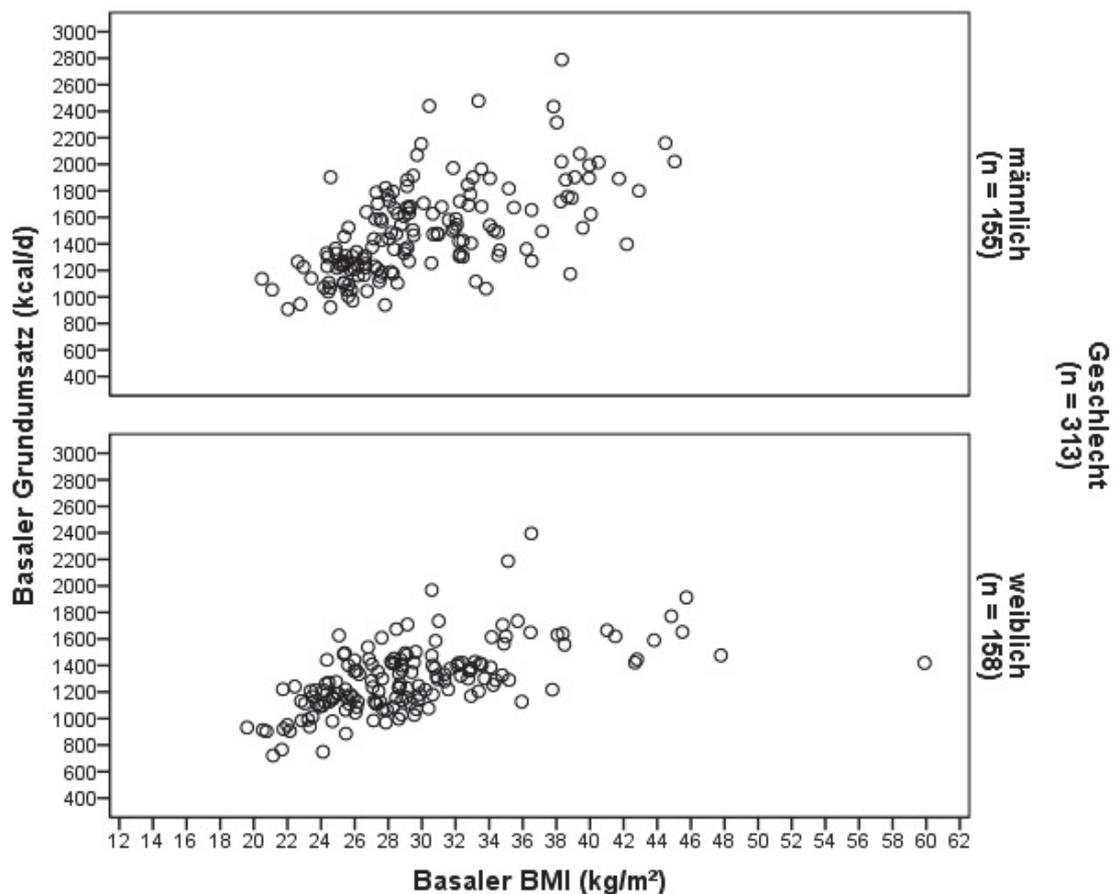
Die Abhängigkeit des basalen GU von der basalen LBM aller adipösen Patienten ( $n = 311$ ) konnte anhand einer stark positiven Korrelation in Form eines Spearman'schen Korrelationskoeffizienten von  $r_s = 0,76$  nachgewiesen werden (vgl. **Abb. 22**). Bei den Jungen mit Adipositas ( $n = 153$ ) zeigte sich mit einem  $r_s = 0,83$  eine stark positive Korrelation. Bei den adipösen Mädchen ( $n = 158$ ) korrelierten die beiden Parameter mit einem  $r_s$  von  $0,67$  etwas schwächer, aber dennoch stark miteinander. Es ließ sich festhalten: Mit zunehmender LBM stieg der GU an.



**Abb. 22:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Magermasse der adipösen Patienten

**3.2.2.4 Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen BMI**

Für das Screening einer bestehenden Adipositas und zur Überwachung einer LI bediente man sich u.a. der Ermittlung des BMI. Dieser gilt als ein akzeptables Maß der Gesamtkörperfettmasse (siehe Kap. 1.4.1). Bei Zunahme des BMI ist ein größerer Anteil der FM zu erwarten, was in dieser Studie in Form einer stark positiven Korrelation bestätigt wurde (BMI ↔ FM:  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,89$ ,  $n = 307$ ). Der direkte Einfluss des basalen BMI und somit auch der FM auf den basalen GU sollte aufgezeigt werden. Dieser wurde anhand einer stark positiven Korrelation ( $r_{s \text{ gesamt}} = 0,62$ ,  $n = 313$ ) mit einem  $r_s = 0,64$  der adipösen Jungen ( $n = 155$ ) und einem  $r_s = 0,62$  der adipösen Mädchen ( $n = 158$ ) ersichtlich, vgl. **Abb. 23**. Folglich zeigte sich bei Zunahme des BMI auch ein Anstieg des GU.



**Abb. 23:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen BMI der adipösen Patienten

#### 3.2.3 Kleinwuchs und Adipositas bzw. Referenzgruppe im Vergleich

Nach erfolgter Analyse der Patientengruppen mit Kleinwuchs und Adipositas getrennt voneinander, galt es abschließend den direkten Vergleich dieser beiden Kollektive ganz unterschiedlichster Körperzusammensetzung hinsichtlich der ausgewählten basal erhobenen Daten ihrer Vorstellung vor Interventionsbeginn zu vollziehen, stets mit Fokus auf den basalen GU. Ergänzend erfolgte die Gegenüberstellung mit der RG der gesunden Mädchen.

##### 3.2.3.1 *Untersuchung: basaler Grundumsatz und Geschlecht sowie Patientengruppen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen*

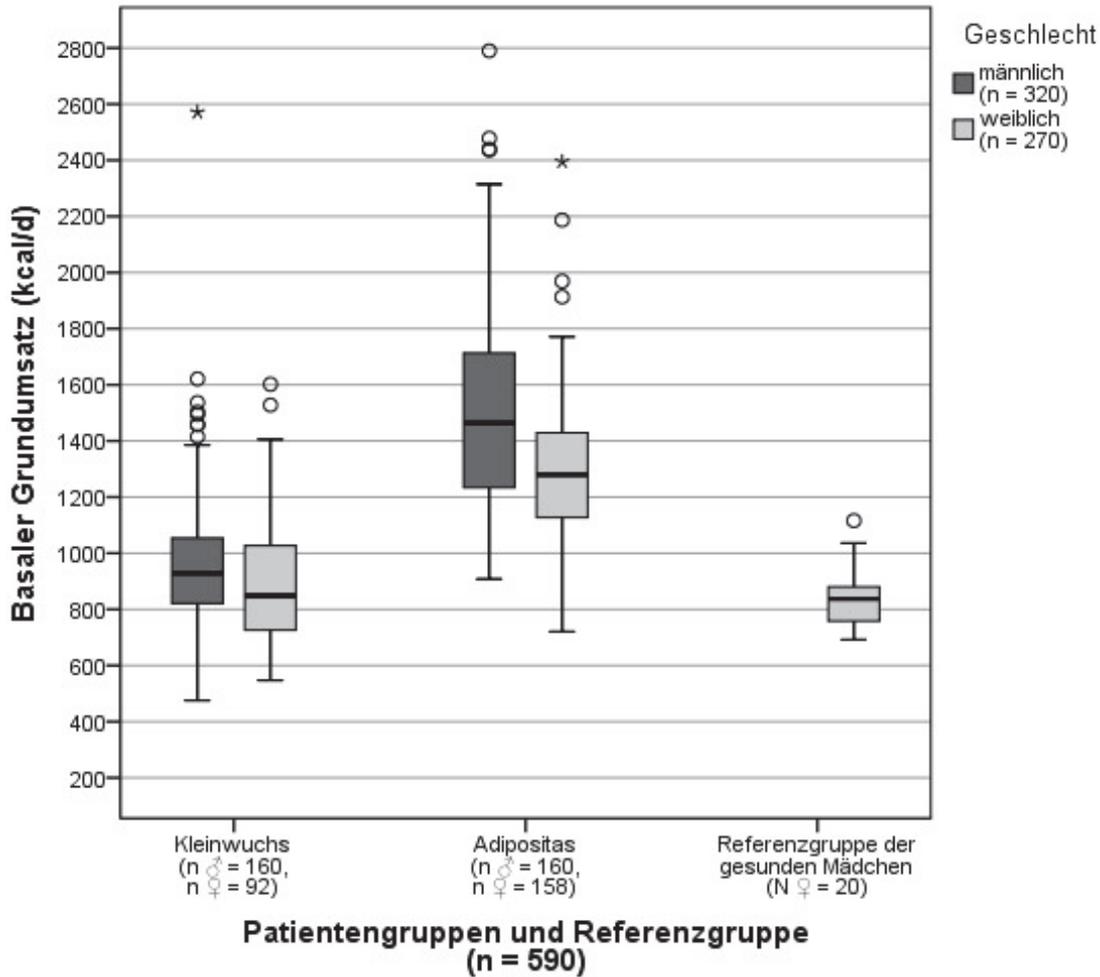
Geschlechtsübergreifend verfügte die Patientengruppe mit Kleinwuchs bei der basalen Vorstellung über einen im Median um 445 kcal/d niedrigeren basalen GU als die Patientengruppe mit Adipositas. So lag der mediane basale GU der kleinwüchsigen Patienten (n = 252) bei 905 kcal/d (IQR: 775–1044 kcal/d, Min.: 475 kcal/d, Max.: 2571 kcal/d) mit einer rechtsschiefen Werteverteilung. In vergleichender Gegenüberstellung wiesen die adipösen Patienten (n = 318) einen basalen GU im Median von 1350 kcal/d auf mit einer ebenso vorliegenden rechtsschiefen Werteverteilung in Richtung niedrigerer Werte (IQR: 1164–1588 kcal/d, Min.: 908 kcal/d, Max.: 2790 kcal/d).

Die geschlechtsspezifische Analyse ergab bei den männlichen Patienten mit Kleinwuchs (n = 160) einen medianen basalen GU von 929 kcal/d (IQR: 821–1054 kcal/d, Min.: 475 kcal/d, Max.: 2571 kcal/d), der somit um 531 kcal/d geringer war als derjenige der adipösen Jungen (n = 160) mit im Median 1460 kcal/d (IQR: 1231–1713 kcal/d, Min.: 908 kcal/d, Max.: 2790 kcal/d). Innerhalb der männlichen kleinwüchsigen Patienten wies der mediane basale GU der pGHD-Patientenuntergruppe (n = 79) mit 955 kcal/d die geringste Entfernung von dem basalen medianen GU der adipösen Jungen auf. Patienten mit GHD (n = 43) waren davon mit 882 kcal/d am weitesten entfernt. Bei den weiblichen Patienten mit Kleinwuchs (n = 92) konnte mit einem medianen basalen GU von 849 kcal/d (IQR: 726–1027 kcal/d, Min.: 547 kcal/d, Max.: 1602 kcal/d) ein im Median um

431 kcal/d geringerer basaler GU festgestellt werden als bei den adipösen Mädchen (n = 158, Median: 1280 kcal/d, IQR: 1127–1429 kcal/d, Min.: 721 kcal/d, Max.: 2395 kcal/d). Innerhalb der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen der Mädchen zeigte sich bei den UTS-Patientinnen (n = 23) mit einem medianen basalen GU von 1082 kcal/d die geringste Distanz zu dem basalen GU der adipösen Mädchen. Vergleichbar mit den Jungen war ebenso der basale GU der weiblichen GHD-Patientenuntergruppe (n = 19) mit 770 kcal/d am weitesten von dem der adipösen Mädchen entfernt.

Um die Ergebnisse der weiblichen Patienten sowohl mit Kleinwuchs als auch mit Adipositas realitätsgetreu untersuchen und innerhalb des Gesunden einordnen zu können, galt es den Vergleich mit einer RG aus gesunden Mädchen (N = 20) zu vollziehen. Diese RG verfügte über einen basalen GU von 837 kcal/d (IQR: 759–880 kcal/d, Min.: 692 kcal/d, Max.: 1116 kcal/d). In der Boxplot-Analyse konnte eine rechtsschiefe Werteverteilung der Box inmitten der beiden Whisker und eine eher linksschiefe Lage des Medians innerhalb der Box konstatiert werden. Der mediane basale GU der gesunden Mädchen war somit um 12 kcal/d geringfügig niedriger als derjenige der Patientinnen mit Kleinwuchs und um 443 kcal/d deutlich geringer als derjenige der adipösen Patientinnen. Einen vergleichbaren basalen medianen GU mit der geringsten Differenz zu den gesunden Mädchen wies die weibliche Patientenuntergruppe mit pGHD auf (Median: 855 kcal/d, n = 22). Bei den UTS-Mädchen konnte die größte Abweichung gesehen werden (Median: 1082 kcal/d, n = 23). Diese vergleichende Gegenüberstellung der besonderen Rolle der UTS-Patientinnen und der gesunden Mädchen wird in Kap. 3.5 detailliert beleuchtet.

Zusammenfassend konnte man geschlechtsübergreifend festhalten, dass der basale GU bei Kleinwuchs kleiner war als bei Adipositas. Bei den Jungen war der basale GU sowohl in der Patientengruppe mit Adipositas als auch mit Kleinwuchs größer als bei den Mädchen. Die RG der gesunden Mädchen wies meist niedrigere GU-Werte auf als die Patientinnen mit Kleinwuchs oder Adipositas. Die nachfolgende Boxplot-Analyse illustriert grafisch die Ergebnisse (vgl. **Abb. 24**).



**Abb. 24:** Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientengruppe mit Kleinwuchs oder Adipositas bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

Der mediane basale RQ war bei den kleinwüchsigen Patienten (n = 252) mit 0,88 (IQR: 0,80–0,94, Min.: 0,63, Max.: 1,13) höher als bei den adipösen Patienten (n = 318) mit 0,84 (IQR: 0,81–0,88, Min.: 0,62, Max.: 1,08). Die kleinwüchsigen Jungen (n = 160, Median RQ = 0,88) und Mädchen (n = 92, Median RQ = 0,87) verfügten über einen größeren medianen basalen RQ als die adipösen Jungen (n = 160, Median RQ = 0,84) und Mädchen (n = 158, Median RQ = 0,84). Der basale RQ der gesunden Mädchen (N = 20) entsprach im Median mit 0,87 dem der kleinwüchsigen Mädchen und lag über dem der adipösen Patientinnen. Zusammenfassend war der RQ bei Kleinwuchs und den gesunden Mädchen höher als bei Adipositas, was eine eher fettbetonte Ernährung dieser suggerierte.

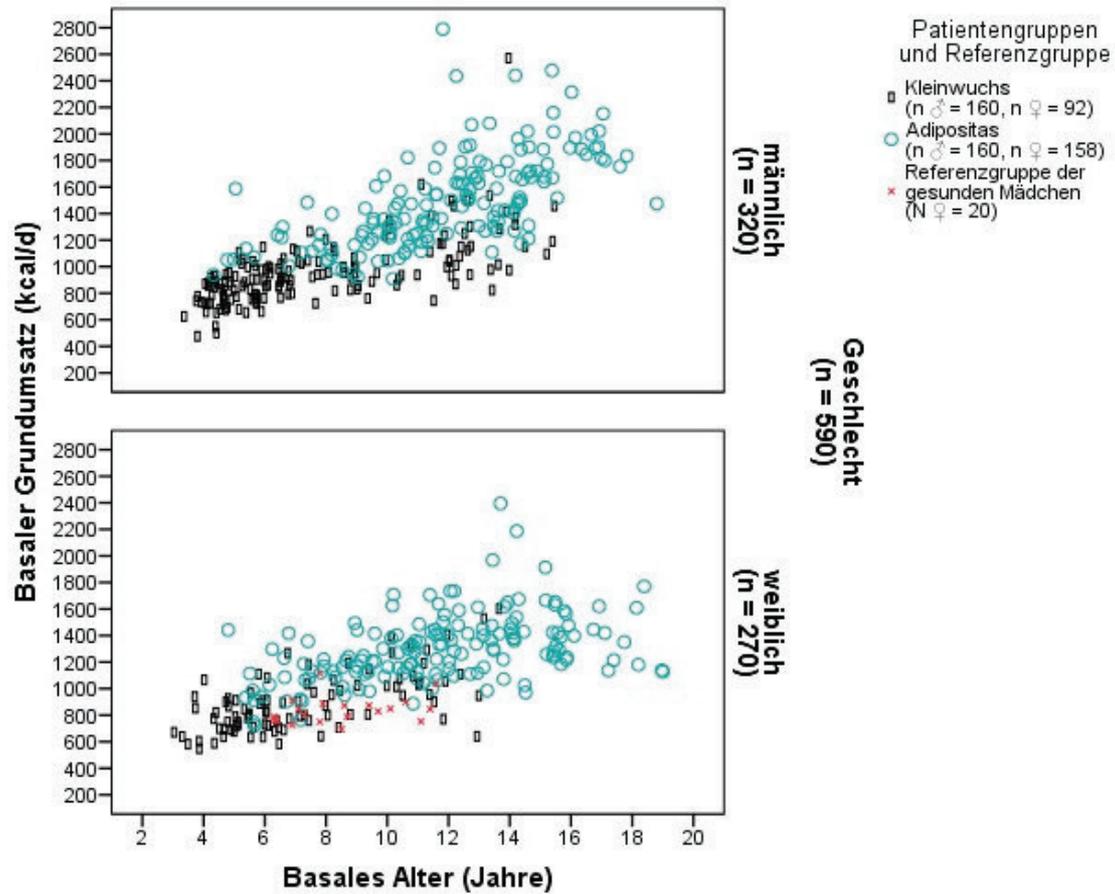
#### 3.2.3.2 *Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter*

Die Gegenüberstellung des Zusammenhangs von basalem GU und basalem Alter der beiden Patientengruppen mit Kleinwuchs und Adipositas erfolgte durch den Vergleich der einzelnen Korrelationsanalysen und der daraus resultierenden Spearman'schen Korrelationskoeffizienten. Die grafische Illustration erfolgt durch **Abb. 25**. Bei den kleinwüchsigen Patienten ( $n = 252$ ) spiegelte sich ein stark positiver Zusammenhang in einem  $r_s = 0,65$  wieder und war somit stärker als derjenige der adipösen Patienten ( $n = 318$ ) mit einem  $r_s = 0,58$ .

Kleinwüchsige Jungen ( $n = 160$ ) verfügten mit einem  $r_s$  von 0,68 über eine etwas schwächere Korrelation als adipöse Jungen ( $n = 160$ ) mit einem  $r_s$  von 0,72. Der Zusammenhang war bei kleinwüchsigen Mädchen ( $n = 92$ ), repräsentiert durch einen  $r_s = 0,59$ , ausgeprägter als bei Mädchen mit Adipositas ( $n = 158$ ,  $r_s = 0,48$ ).

In der RG der gesunden Mädchen ( $N = 20$ ) konnte mit einem  $r_s = 0,32$  ein Zusammenhang mittlerer Stärke festgestellt werden, der somit deutlich schwächer war als bei den kleinwüchsigen und adipösen Patientinnen.

In Zusammenschau konnte stets eine positive Korrelation des basalen GU mit dem basalen Alter aufgezeigt werden. Die Stärke der Korrelation war in den Patientengruppen mit Kleinwuchs und Adipositas stark positiv ausgeprägt, wenn auch geschlechtsspezifisch alternierend. Die RG grenzte sich hiervon durch eine Korrelation mittlerer Stärke ab. Folgendes Resultat konnte erhoben werden: Je höher das Alter, umso größer der GU, insbesondere bei kleinwüchsigen Patienten.



**Abb. 25:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen Alter der kleinwüchsigen und adipösen Patienten bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

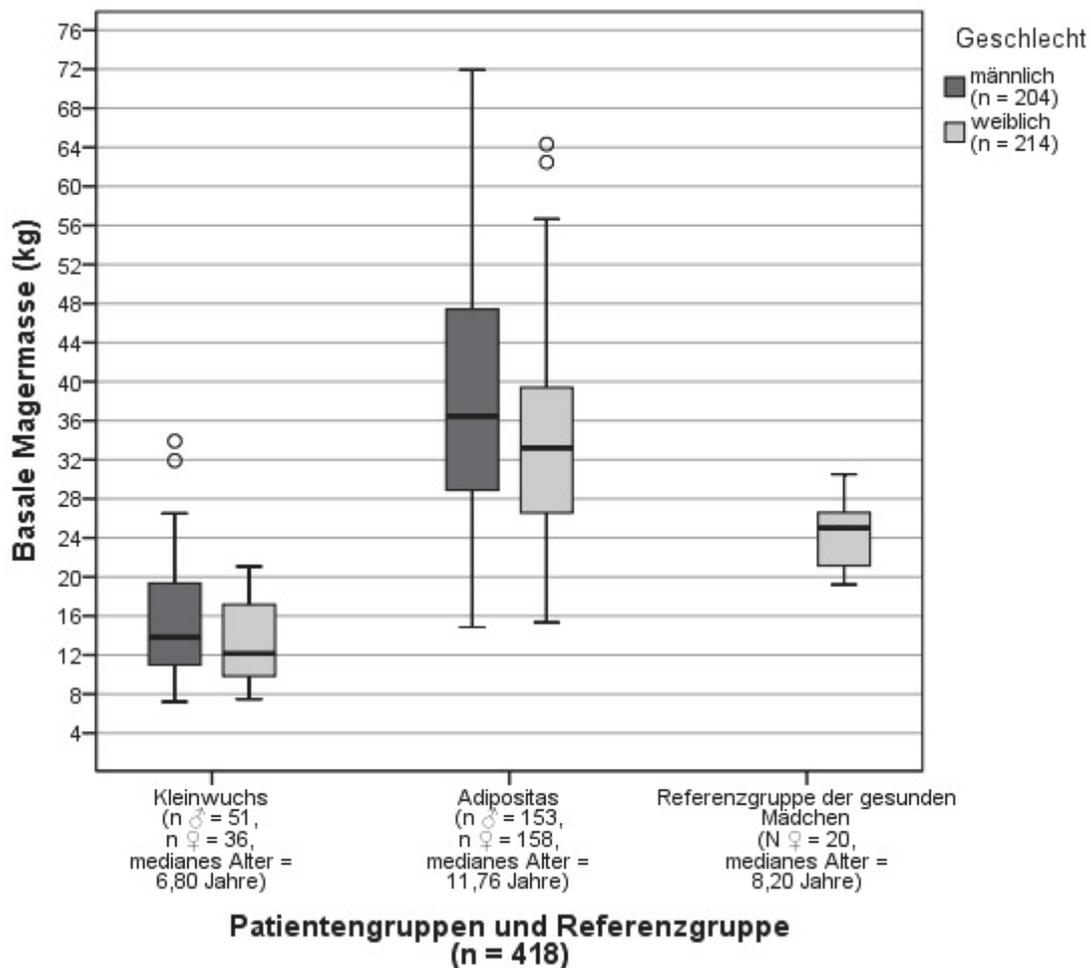
#### 3.2.3.3 *Untersuchung: basaler Grundumsatz und basale Magermasse*

Die vergleichende Untersuchung der basalen LBM in den Patientengruppen mit Kleinwuchs und Adipositas war aufgrund der unterschiedlichen Konstitutionen und Körperzusammensetzungen dieser beiden Gruppen von großer Wichtigkeit, v.a. um mögliche Rückschlüsse auf den basalen GU ziehen zu können. Es ergab sich in der gruppenspezifischen Analyse bei den kleinwüchsigen Patienten ( $n = 87$ , Altersmedian: 6,80 Jahre) eine mediane basale LBM von 12,47 kg und bei den adipösen Patienten ( $n = 311$ , Altersmedian: 11,76 Jahre) von 34,61 kg. Gegenüberstellend konnte somit eine im Median um 22,14 kg niedrigere basale LBM der Patienten mit Kleinwuchs festgehalten werden. Bei beiden Gruppen zeigte sich in der Boxplot-Analyse eine Rechtsschiefe in Richtung niedrigerer Werte.

Im Rahmen des Vergleichs innerhalb der einzelnen Geschlechtergruppen ließ sich bei den männlichen Patienten mit Kleinwuchs ( $n = 51$ ) eine mediane basale LBM von 13,8 kg (IQR: 10,98–20,97 kg, Min.: 7,22 kg, Max.: 33,91 kg) erkennen. Diese differierte um -22,67 kg deutlich von der basalen LBM der Jungen mit Adipositas ( $n = 153$ ) mit deren Median-Wert von 36,47 kg (IQR: 28,87–47,40 kg, Min.: 14,86 kg, Max.: 71,93 kg). Innerhalb der männlichen kleinwüchsigen Patientenuntergruppen wiesen die pGHD-Jungen ( $n = 26$ ) mit einer medianen basalen LBM von 15,05 kg die geringste Differenz zu den adipösen Patienten auf, die GHD-Jungen ( $n = 11$ ) mit 12,16 kg die größte. Bei den weiblichen, kleinwüchsigen Patienten ( $n = 36$ ) fiel die basale LBM im Median mit 12,15 kg (IQR: 9,84–17,17 kg, Min.: 7,46 kg, Max.: 21,06 kg) um 21,06 kg auch deutlich geringer aus als bei den adipösen Mädchen ( $n = 158$ ) mit 33,21 kg (IQR: 26,56–39,41 kg, Min.: 14,35 kg, Max.: 64,32 kg). Die UTS-Patientinnen ( $n = 9$ ) verfügten im Median über die größte basale LBM mit 12,91 kg und näherten sich am ehesten den Ergebnissen der adipösen Mädchen an. SGA-Patientinnen ( $n = 11$ ) zeigten von diesen die größte Abweichung auf (Median<sub>basale LBM</sub> = 11,65 kg). Innerhalb der RG der gesunden Mädchen ( $N = 20$ , Altersmedian: 8,20 Jahre, LBM ↔ Alter:  $r_s = 0,72$ ) konnte eine mediane basale LBM von 25 kg (IQR: 21,15–26,6, Min.: 19,2 kg, Max.: 30,5 kg) gemessen werden. Ihr Boxplot zeigte eine rechtsschiefe Verteilung der Box innerhalb der Whisker und eine linksschiefe Verteilung des Medians in der Box auf. Resultierend befand sich die mediane basale LBM der RG

inmitten der beiden geschlechterkorrespondierenden Patientengruppen, tendenziell in Richtung Adipositas. So wurde eine Differenz von +12,53 kg zu den kleinwüchsigen und von -9,61 kg zu den adipösen Mädchen erhoben. Die kleinste Abweichung zu der basalen RG-LBM lag bei UTS ( $n = 9$ , Median<sub>basale LBM, UTS</sub> = 12,91 kg), die größte bei SGA ( $n = 11$ , Median<sub>basale LBM, SGA</sub> = 11,65 kg) vor.

Abschließend konnte konstatiert werden, dass die basale LBM bei Kleinwuchs deutlich geringer war als bei Adipositas. Die Jungen verfügten in der kleinwüchsigen und adipösen Patientengruppe meist über eine höhere basale LBM als die Mädchen. Die basale LBM der RG war zwischen den beiden Patientengruppen anzutreffen. Die grafische Veranschaulichung ist **Abb. 26** zu entnehmen.



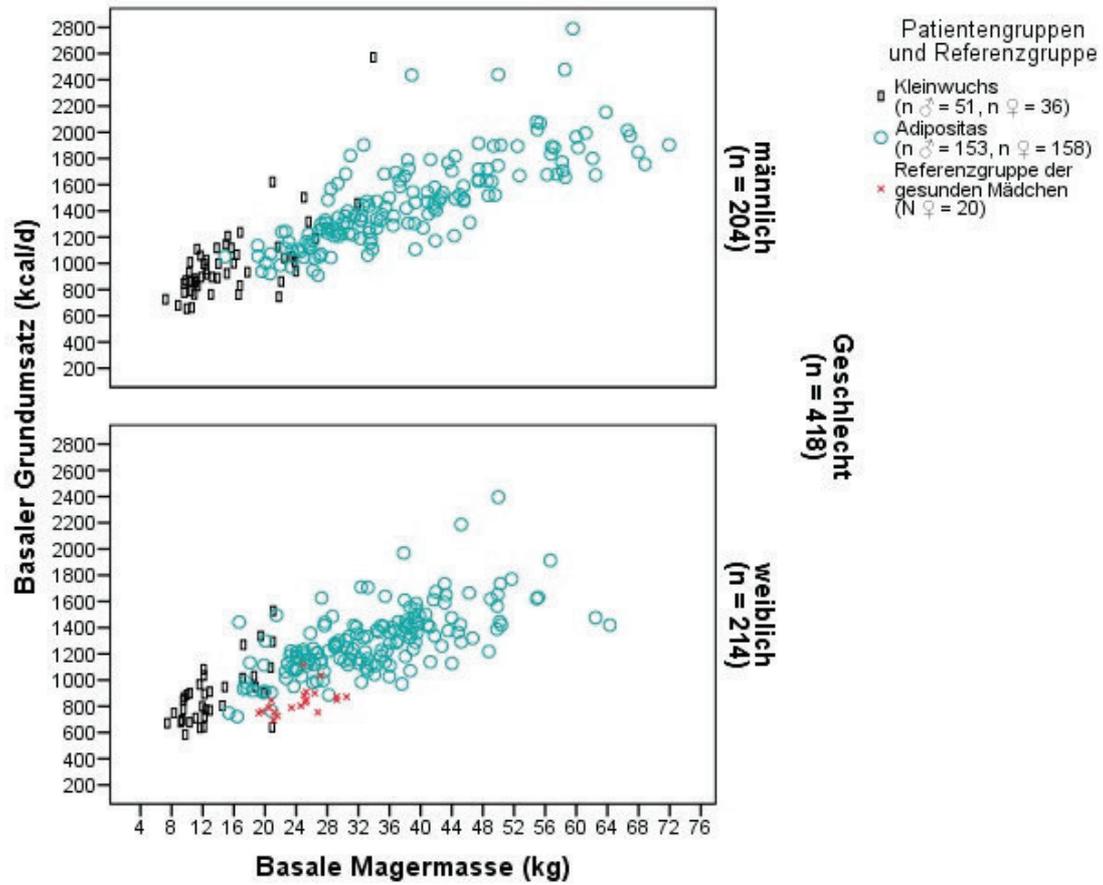
**Abb. 26:** Basale Magermasse in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientengruppe mit Kleinwuchs oder Adipositas bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

Nachdem der basale GU und die basale LBM der kleinwüchsigen und adipösen Patienten jeweils getrennt voneinander einem sorgfältigen Vergleich unterzogen wurden, konnte abschließend für jeden der beiden Parameter ein großer Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gesehen werden. In einem nächsten Schritt sollten diese beiden Parameter miteinander vereinend durch eine vergleichende Korrelationsanalyse untersucht werden. Die grafische Veranschaulichung zeigt der Scatterplot der **Abb. 27** auf. Es ergab sich bei den kleinwüchsigen Patienten ( $n = 87$ ) eine stark positive Korrelation des basalen GU und der basalen LBM mit einem  $r_s$  von 0,65. Bei den adipösen Patienten ( $n = 311$ ) war diese jedoch stärker ausgeprägt, erkennbar an einem  $r_s$  von 0,76.

Der stark positive Zusammenhang konnte auch in der geschlechtergetrennten Betrachtung festgestellt werden. Die Ausprägung dieser stark positiven Beziehung war bei den kleinwüchsigen männlichen Patienten ( $n = 51$ ) im Gegensatz zu den adipösen Jungen ( $n = 153$ ) ersichtlich schwächer:  $r_{s \text{ Kleinwuchs } \sigma} = 0,63$  vs.  $r_{s \text{ Adipositas } \sigma} = 0,83$ . Nicht so weit voneinander differierten die Spearman'schen Korrelationskoeffizienten der Mädchen mit Kleinwuchs ( $n = 36$ ,  $r_s = 0,6$ ) und der adipösen Mädchen ( $n = 158$ ,  $r_s = 0,67$ ). Die RG ( $N = 20$ ) zeigte einen ähnlich stark positiven Zusammenhang auf. Ihr  $r_s$  von 0,61 war zwischen den Spearman'schen Korrelationskoeffizienten der Mädchen mit Kleinwuchs und Adipositas anzutreffen, tendenziell näher in Richtung des kleinwüchsigen  $r_s$ .

Resümierend konnte stets eine stark positive Korrelation des basalen GU mit der basalen LBM eruiert werden, die bei Adipositas etwas stärker als bei Kleinwuchs und den gesunden Mädchen ausgeprägt war. Schlussfolgernd konnte man patientengruppenübergreifend sagen: Mit zunehmender LBM stieg der GU, vor allem bei Adipositas, stark an.

### 3 ERGEBNISSE



**Abb. 27:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und der basalen Magermasse der kleinwüchsigen und adipösen Patienten bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

### 3.3 Grundumsatz im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. der Lebensstilintervention

Der Fokus der weiterführenden Datenauswertung lag gemäß der Flowcharts (vgl. Kap. 1.5 und 2.7.1) auf der Verlaufsanalyse unter rhGH-Therapie bzw. LI, basierend auf zwei Kontrollterminen. Um die Dynamik der GU-Veränderung realitätsgetreu aufzeigen zu können, wurden die absoluten GU-Werte zu den Zeitpunkten analysiert und die GU-Differenzwerte im Intervall betrachtet. Diese wurden für jeden Patienten berechnet: 1. Differenz =  $GU_{\text{nach 6 bzw. 4-12 Monaten}} - GU_{\text{basal}}$ , 2. Differenz =  $GU_{\text{nach 12 bzw. 12-38 Monaten}} - GU_{\text{nach 6 bzw. 4-12 Monaten}}$ . Der Median aller Differenzen wurde pro Geschlecht bzw. Patienten(unter)gruppe und pro Intervall gebildet und dessen prozentuale Veränderung in Bezug zu dem jeweiligen Ausgangswert errechnet. Generell bedeutete eine positive Differenz eine Zunahme des GU, eine negative Differenz eine GU-Abnahme. Die vergleichende Verlaufsuntersuchung erfolgte anhand dieser Differenzmediane und nicht durch reine Subtraktion der absoluten GU-Mediane der einzelnen Zeitpunkte. Diese Vorgehensweise wurde auch im Verlauf bei der Analyse der LBM und des BMI gewählt.

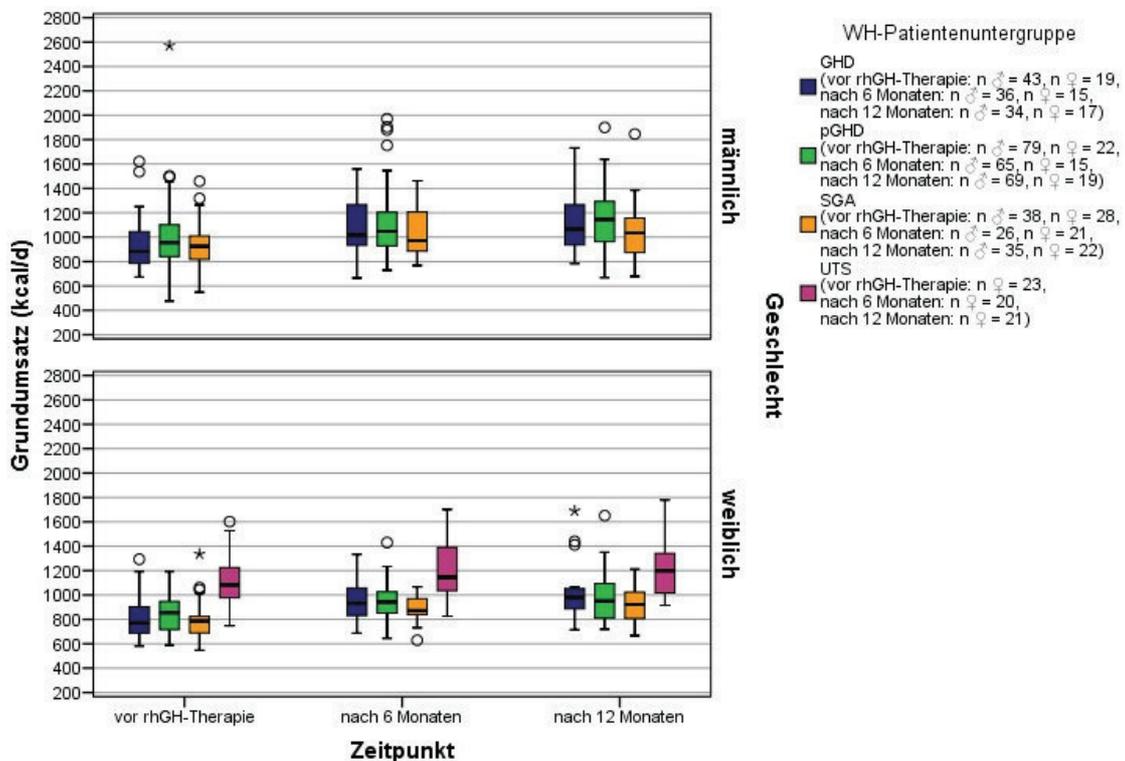
#### 3.3.1 Kleinwuchs

Nach Ermittlung der basalen Daten der kleinwüchsigen Patienten, wurde im Anschluss eine Therapie mit rhGH begonnen. In der vorliegenden Arbeit war die Auswirkung einer solchen Hormontherapie auf den GU und die Körperzusammensetzung von großem Interesse. Es galt u.a. herauszufinden, ob über die vergleichsweise non-invasive Messung des sich möglicherweise unter Therapie verändernden GU der Interventionseffekt bzw. -erfolg einer rhGH-Therapie erfassbar wird sowie die Herstellung einer Interventionskontrolle und -sicherheit zur Optimierung der rhGH-Therapie möglich wird. Um dies zuverlässig aufzeigen zu können, wurde der GU (inkl. Körperzusammensetzung) bei den kleinwüchsigen Patienten im Abstand von jeweils 6 Monaten nach rhGH-Therapiebeginn (nach 6

und nach 12 Monaten) ermittelt und einer Untersuchung hinsichtlich der genannten Überlegung und der in Kap. 1.5 aufgeführten Fragestellungen und Zielsetzungen unterzogen.

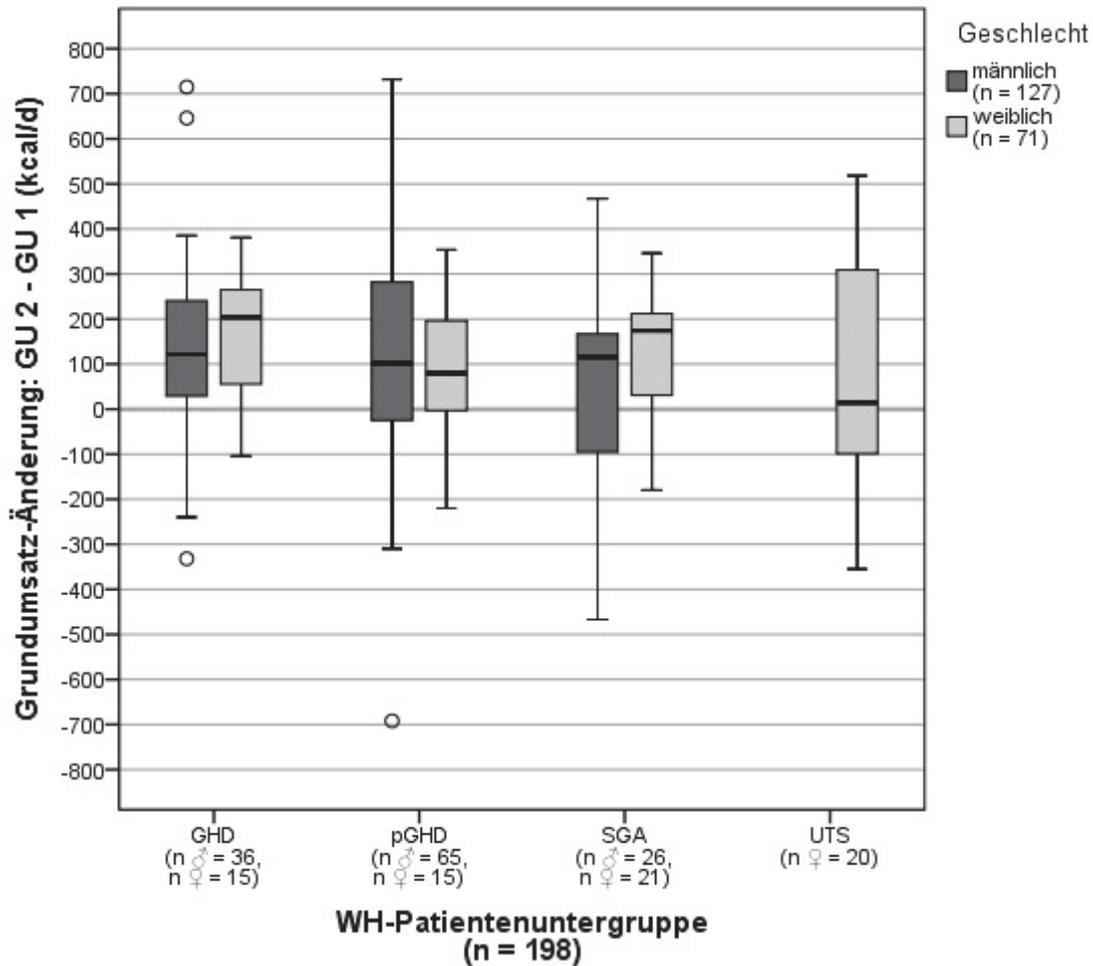
#### 3.3.1.1 Untersuchung: Grundumsatz-Änderung im Verlauf

Die folgende **Abb. 28** liefert eine Gesamtübersicht über die geschlechtsspezifischen GU-Werte der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten: 1. vor rhGH-Therapie, 2. nach 6 Monaten und 3. nach 12 Monaten unter rhGH-Therapie.



**Abb. 28:** Grundumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten

Da in dem ersten Intervall zwischen rhGH-Therapiebeginn und nach 6 Monaten die markantesten, durch rhGH initiierten Veränderungen vermutet wurden, wurden die Differenzen der GU-Werte dieses Zeitraumes für jede kleinwüchsige Patientenuntergruppe grafisch mittels Boxplots in **Abb. 29** dargestellt.



**Abb. 29:** Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten

Eine detaillierte Betrachtung des basalen GU (GU 1) vor rhGH-Therapie erfolgte in Kap. 3.2.1.1. Die statistische Analyse des Therapie-Verlaufs erbrachte folgende Ergebnisse:

Nach 6 Monaten unter rhGH-Therapie lag der GU (GU 2) der männlichen Patienten mit Kleinwuchs (n = 127) im Median bei 1022 kcal/d (IQR: 917–1208 kcal/d,

Min.: 666 kcal/d, Max.: 1971 kcal/d), verbunden mit einer rechtsschiefen Werteverteilung. Es konnte eine mediane Differenz dieses ersten Intervalls von 104 kcal/d (IQR: (-13)–269 kcal/d, Min.: (-692) kcal/d, Max.: 732 kcal/d) verzeichnet werden, was eine GU-Zunahme um etwa 11% bedeutete. Ein minimal größerer GU-Anstieg von ca. 12% wurde mit einer medianen Differenz von 102 kcal/d (IQR: (-14)–238 kcal/d, Min.: (-355) kcal/d, Max.: 518 kcal/d) bei den weiblichen, kleinwüchsigen Patienten (n = 71) gesehen. Folglich wiesen diese nach 6 Monaten unter rhGH einen medianen GU von 969 kcal/d (IQR: 853–1086 kcal/d, Min.: 629 kcal/d, Max.: 1702 kcal/d) auf, ebenso rechtsschief verteilt.

Innerhalb der kleinwüchsigen Gruppe der männlichen Patienten verfügten solche mit pGHD (n = 65) nach 6 Monaten über den größten medianen GU von 1048 kcal/d (IQR: 928–1204 kcal/d, Min.: 729 kcal/d, Max.: 1971 kcal/d), vgl. **Abb. 28**. Die GHD-Jungen (n = 36) wiesen den nächsthöheren medianen GU 2 von 1018 kcal/d auf und lagen verglichen mit dem basalen GU nun vor den männlichen SGA-Patienten (n = 26), die den kleinsten GU 2 im Median von 972 kcal/d aufzeigten. Diese Tatsache ließ sich u.a. dadurch erklären, dass die stärkste GU-Zunahme mit rund 14% bei den GHD-Jungen festgestellt werden konnte. So lag in diesem Intervall bei GHD unter allen männlichen kleinwüchsigen Patienten der größte Median der GU-Differenz mit 122 kcal/d (IQR: 29–241 kcal/d, Min.: (-332) kcal/d, Max.: 715 kcal/d) vor. Die Zunahme war bei den SGA-Jungen mit 116 kcal/d ( $\approx 13\%$ ) etwas geringer und bei den männlichen pGHD-Patienten mit 102 kcal/d ( $\approx 11\%$ ) noch schwächer (vgl. **Abb. 29**). In der Gruppe der Mädchen mit Kleinwuchs konnte erneut, wie vor Therapiebeginn, bei den UTS-Patientinnen (n = 20) der größte mediane GU 2 von 1145 kcal/d ermittelt werden, vgl. **Abb. 28**. Geringer fiel dieser jeweils absteigend bei pGHD (n = 15, medianer GU 2 = 943 kcal/d) und GHD (n = 15, medianer GU 2 = 933 kcal/d) sowie SGA (n = 21, medianer GU 2 = 873 kcal/d) aus. Korrespondierend zu den kleinwüchsigen Jungen zeigte sich bei den Mädchen mit GHD die höchste Zunahme um ca. 27% von absolut 204 kcal/d (IQR: 50–280 kcal/d, Min.: (-104) kcal/d, Max.: 381 kcal/d). So wurde bei den GHD-Patientinnen nach 6 Monaten nicht mehr der geringste GU

aller kleinwüchsigen Mädchen gemessen, sondern bei SGA mit einem GU-Zuwachs von 174 kcal/d ( $\approx 22\%$ ). Bei pGHD war dieser mit 80 kcal/d ( $\approx 9\%$ ) und bei UTS mit nur 14 kcal/d ( $\approx 1\%$ ) deutlich geringer (vgl. **Abb. 29**).

Ein Zwischenfazit bzgl. der ersten 6 Monate unter rhGH lautete: Der GU 2 war bei den kleinwüchsigen Jungen größer, die relative GU-Zunahme jedoch minimal ausgeprägter bei den Mädchen. Der GU 2 bei UTS hob sich deutlich ab. Der stärkste GU-Anstieg wurde geschlechtsübergreifend bei GHD gesehen.

Nach 12 Monaten unter rhGH-Therapie konnte bei  $n = 138$  Jungen mit Kleinwuchs ein medianer GU (= GU 3) von 1075 kcal/d (IQR: 936–1262 kcal/d, Min.: 668 kcal/d, Max.: 1900 kcal/d) konstatiert werden, ausgeglichen bis tendenziell rechtsschief verteilt. Die mediane Differenz zu den GU 2-Werten fiel ebenso in einer positiven Zunahme um etwa 9% aus, jedoch mit 87 kcal/d (IQR: (-50)–178 kcal/d, Min.: (-701) kcal/d, Max.: 463 kcal/d,  $n = 105$ ) deutlich geringer als im vorherigen Intervall. Noch geringer war die GU-Zunahme mit ca. 3% bei den kleinwüchsigen Mädchen ( $n = 58$ ) mit einer medianen Differenz von lediglich 30 kcal/d (IQR: (-76)–116 kcal/d, Min.: (-454) kcal/d, Max.: 571 kcal/d) und einem medianen GU 3 von 1010 kcal/d (IQR: 869–1146 kcal/d, Min.: 667 kcal/d, Max.: 1779 kcal/d,  $n = 79$ , Rechtsschiefe).

Bei den männlichen, kleinwüchsigen Patienten aus der pGHD-Patientenuntergruppe ( $n = 69$ ) lag nach 12 Monaten der größte mediane GU 3 von 1145 kcal/d (IQR: 964–1294 kcal/d, Min.: 668 kcal/d, Max.: 1900 kcal/d) vor, vgl. **Abb. 28**. GHD-Patienten ( $n = 34$ ) verfügten über einen GU 3 im Median von 1066 kcal/d und SGA-Jungen ( $n = 35$ ) über den geringsten medianen GU 3 dieser drei Patientenuntergruppen von 1035 kcal/d. Die mediane Differenz zwischen dem GU nach 12 und nach 6 Monaten war analog zu dem vorherigen Intervall bei den GHD-Jungen mit ca. 11% und absolut 113 kcal/d (IQR: (-19)–216 kcal/d, Min.: (-158) kcal/d, Max.: 383 kcal/d,  $n = 27$ ) am größten. In gleicher Reihenfolge schlossen sich die GU-Zunahmen der SGA-Jungen ( $n = 23$ ) mit einer medianen Differenz von 76 kcal/d ( $\approx 8\%$ ) und der pGHD-Patienten ( $n = 55$ ) mit 66 kcal/d ( $\approx 6\%$ ) an (vgl. **Abb. 29**). Unter den Patientinnen mit Kleinwuchs konnte auch nach 12 Monaten unter rhGH der größte mediane GU 3 von 1199 kcal/d (IQR: 1017–1341

kcal/d, Min.: 916 kcal/d, Max.: 1779 kcal/d) bei den UTS-Mädchen (n = 21) verzeichnet werden, vgl. **Abb. 28**. Auffallend war, dass diesem folgend, nicht wie erwartet die pGHD- oder SGA-Patientinnen, sondern die GHD-Mädchen (n = 17) den nächsthöheren GU 3 im Median von 980 kcal/d aufzeigten (vgl. GU 3 der pGHD-Patientinnen (n = 19) mit 951 kcal/d und GU 3 der SGA-Patientinnen (n = 22) mit 922 kcal/d). Die größte, mediane GU-Differenz konnte bei den pGHD-Mädchen (n = 12) mit 61 kcal/d (= Zunahme um ca. 7%) und nicht wie angenommen bei den GHD-Patientinnen (n = 13, Median<sub>GU-Differenz</sub> = 47 kcal/d ≈ 5%) errechnet werden. Deutlich geringer war diese in der UTS-Patientenuntergruppe (n = 18) mit nur etwa 1 kcal/d (= Anstieg um ca. 0,1%). Bei den SGA-Mädchen (n = 15) konnte nach 12 Monaten sogar eine Abnahme des GU um etwa 2% festgestellt werden, repräsentiert durch eine negative mediane Differenz des GU 3 und GU 2 mit -14 kcal/d (vgl. **Abb. 29**). Auch zu diesem dritten Zeitpunkt sollten die hohen und von denen der anderen kleinwüchsigen Mädchen differierenden GU-Werte der UTS-Patientinnen angemerkt werden.

Bei der Betrachtung der Veränderung des GU über ein Jahr unter rhGH-Therapie ließen sich folgende Punkte zusammenfassend konstatieren:

- Geschlechter- sowie patientenuntergruppenübergreifend stiegen die medianen GU-Werte kontinuierlich an (1. Intervall: ≈ 12%, 2. Intervall: ≈ 6%).
- Es lag stets eine positive mediane Differenz der GU-Werte vor (Ausnahme: SGA-Mädchen im Intervall von 6 auf 12 Monaten).
- Alle Geschlechter- und Patientenuntergruppen betreffend stieg der GU im ersten Intervall verglichen mit dem zweiten Zeitabschnitt am stärksten an.
- Im ersten Kontrollzeitraum wiesen stets die GHD-Patienten die größte mediane GU-Differenz auf, in absteigender Reihenfolge die pGHD-, SGA- und UTS-Patienten.
- Die höchsten GU-Werte lagen bei den UTS-Patientinnen vor, jedoch die kleinste GU-Zunahme.

Abschließend konnte davon ausgegangen werden, dass die mehrheitliche GU-Zunahme u.a. rhGH bedingt war. Ob folglich eine Therapie-Überwachung mithilfe des GU in Betracht kommt, bedarf der Diskussion (vgl. Kap. 4.3.1).

3.3.1.2 **Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und Magermasse-Änderung**

Die dargestellte Dynamik des GU im Verlauf der einjährigen Beobachtung unter rhGH und die aufgezeigte meist positive Zunahme des GU, brachte die Frage auf, ob sich die Körperzusammensetzung (insbesondere das Kompartiment der LBM) in ähnlicher Weise verhält. Dies machte es notwendig die LBM im Verlauf der rhGH-Therapie analysierend zu beobachten. Da hierbei die größten Auswirkungen in dem ersten 6-monatigen Intervall nach Beginn der rhGH-Gabe aufgefunden wurden, sollte dieser zeitliche Abschnitt hinsichtlich der LBM-Dynamik fokussiert dargelegt werden (vgl. Abb. 30).

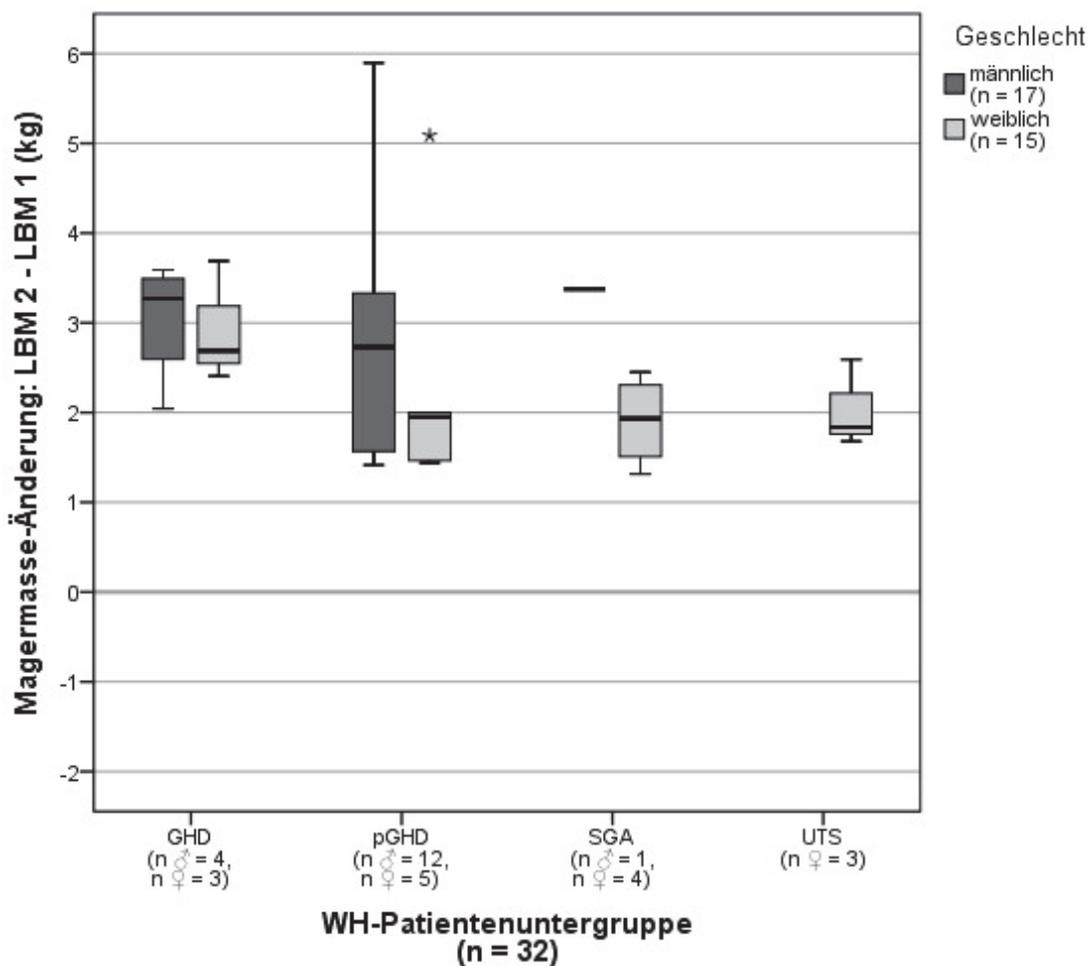


Abb. 30: Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientenuntergruppe bei kleinwüchsigen Patienten

Es zeigte sich bei den kleinwüchsigen Jungen ( $n = 21$ ) nach 6-monatiger rhGH-Therapie im Median eine LBM (LBM 2) von 17,03 kg (IQR: 13,22–25,38 kg, Min.: 9,42 kg, Max.: 39,81 kg), verteilt in Form einer grafischen Rechtsschiefe. Die mediane Differenz der LBM in diesem Intervall konnte bei den Jungen mit 3,11 kg (IQR: 2,04–3,37 kg, Min.: 1,41 kg, Max.: 5,9 kg,  $n = 17$ ) einen Anstieg vorweisen. Ebenso nahm die LBM bei den kleinwüchsigen Mädchen ( $n = 15$ ) mit einer medianen Differenz von 2,0 kg (IQR: 1,68–2,59 kg, Min.: 1,32 kg, Max.: 5,09 kg) zu, wenn auch etwas schwächer als bei den Jungen. Die kleinwüchsigen Patientinnen erreichten nach 6 Monaten eine LBM von 13,22 kg (IQR: 11,51–20,11 kg, Min.: 10,49 kg, Max.: 26,0 kg,  $n = 16$ ) mit einer rechtsschiefen Werteverteilung. Folglich fielen die LBM nach 6-monatiger rhGH-Therapie und die LBM-Änderung in diesem Intervall bei Jungen meist größer aus als bei Mädchen.

Die SGA-Untergruppe ( $n = 3$ ) der männlichen kleinwüchsigen Patienten verfügte zum Zeitpunkt der ersten Therapiekontrolle über die größte mediane LBM von 17,37 kg. Die GHD-Jungen ( $n = 5$ ) folgten dieser mit einer LBM 2 im Median von 17,03 kg. Die geringste mediane LBM nach 6 Monaten wiesen die männlichen pGHD-Patienten ( $n = 13$ ) mit 16,17 kg auf. Die größte mediane LBM 2 der SGA-Jungen ging auch mit der höchsten medianen Differenz mit 3,37 kg bei diesen einher, jedoch muss auf die Fallzahl  $n = 1$  verwiesen werden. Lediglich um 100 g geringer fiel diese mit 3,27 kg in der GHD-Untergruppe ( $n = 4$ ) aus. Bei den männlichen pGHD-Patienten ( $n = 12$ ) konnte die geringste mediane LBM-Differenz von 2,73 kg errechnet werden, vgl. **Abb. 30**. Unter den Mädchen mit Kleinwuchs war wie bei den GU-Werten die größte mediane LBM nach 6 Monaten mit 20,85 kg (IQR: 16,7–23,11 kg, Min.: 14,59 kg, Max.: 23,34 kg) bei den UTS-Patientinnen ( $n = 4$ ) zu finden. Deutlich davon entfernt lagen die mediane LBM 2 der pGHD-Mädchen ( $n = 5$ ) mit 13,1 kg, der GHD-Patientinnen ( $n = 3$ ) mit 12,01 kg und der SGA-Patientinnen ( $n = 4$ ) mit 11,6 kg. Trotz der großen LBM 2 bei UTS, war ihre mediane LBM-Differenz mit 1,84 kg ( $n = 3$ ) die geringste aller kleinwüchsigen Patientinnen, allerdings nur um wenige Gramm. Der größte mediane LBM-Anstieg stellte sich analog zu der GU-Zunahme bei GHD ( $n = 3$ ) mit 2,69 kg heraus. Die jeweilige mediane LBM-Differenz der pGHD- und SGA-Mädchen

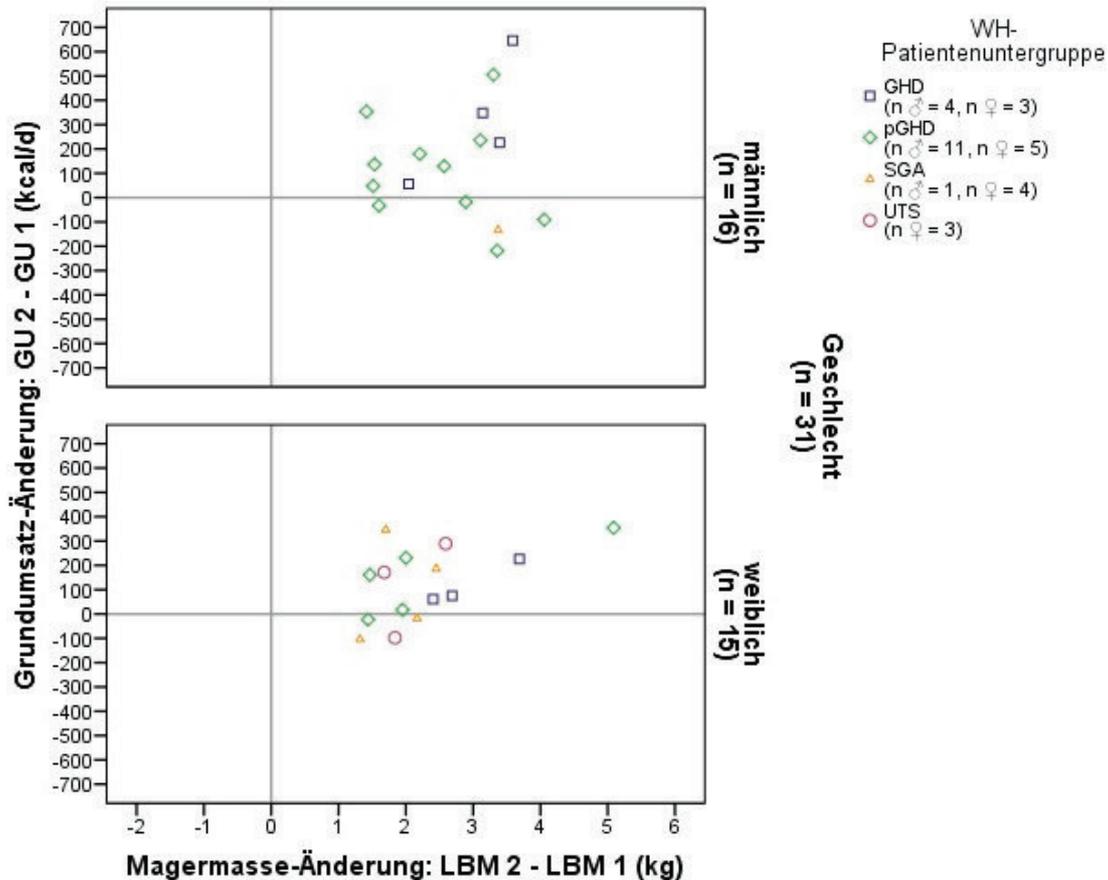
fand sich zwischen diesen beiden Untergruppen (pGHD: 1,95 kg (n = 5) und SGA: 1,93 kg (n = 4)), vgl. **Abb. 30**.

Die LBM-Veränderungen unter der 6-monatigen rhGH-Therapie waren wie folgt:

- Es stiegen die medianen LBM-Werte in allen Patientenuntergruppen geschlechtsunabhängig mehrheitlich an, auch im zweiten Intervall.
- GHD-Patienten verfügten über die größte mediane LBM-Differenz im ersten Intervall, gefolgt von den pGHD-, SGA- und UTS-Patienten (männliche SGA-Patienten wegen zu niedriger Fallzahl nicht berücksichtigt).
- Bei UTS lagen die größten LBM-Werte vor, jedoch die geringste mediane LBM-Zunahme nach 6 Monaten (mögliche Gründe siehe Kap. 4).

Somit zeigte sich eine nahezu GU-identische Entwicklung der LBM unter rhGH.

Wie anhand der vorangegangenen Einzelanalysen aufgezeigt wurde, konnte im Verlauf der ersten 12 Monate unter rhGH-Therapie hinsichtlich des GU und der LBM eine positive Dynamik im Sinne einer mehrheitlichen Zunahme dieser Parameter gesehen werden - überwiegend im ersten 6-monatigen Abschnitt. Die Untersuchung, inwiefern das jeweilige Ausmaß der Änderung von GU und LBM direkt voneinander abhängig sind, sollte mithilfe der bivariaten Korrelationsanalyse sowie grafischer Untermauerung mittels Scatterplot erfolgen (vgl. **Abb. 31**). Es zeigte sich in den ersten 6 Monaten unter rhGH bei den kleinwüchsigen Jungen (n = 16) ein schwach negativer Zusammenhang zwischen der Stärke der GU- und LBM-Änderung mit einem  $r_s$  von -0,04. Bei den Mädchen mit Kleinwuchs (n = 15) wies jedoch ein  $r_s$  von 0,54 eine stark positive Korrelation vor. Innerhalb der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen konnte bei den GHD-Patienten (n = 7) mit einem  $r_s$  von 0,79 der stärkste positive Zusammenhang festgestellt werden. Ebenso stark positiv war dieser bei den UTS-Mädchen (n = 3,  $r_s = 0,5$ ). Schwach negativ korrelierte der Umfang der GU- und LBM-Änderung miteinander bei pGHD (n = 16,  $r_s = -0,001$ ) und ein mittlerer negativer Zusammenhang bestand bei SGA (n = 5,  $r_s = -0,3$ ). Geschlechtsübergreifend war in den ersten 6 Monaten unter rhGH insbesondere bei GHD und UTS zu konstatieren: Je größer das positive Ausmaß der LBM-Änderung, desto größer auch der GU-Anstieg.



**Abb. 31:** Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und Magermasse-Änderung (GU 2 - GU 1 und LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten

#### **Zusammenführender Überblick bzgl. der Änderung von GU und Körperzusammensetzung im einjährigen Beobachtungsintervall unter rhGH**

- *Erstes Intervall (nach 6 Monaten unter rhGH):* Mehrheitlich stiegen die KH und LBM an. Der BMI und die FM reduzierten sich. Der GU nahm zu (vgl. zusammenfassend Kap. 3.1, 3.2.1 und 3.3.1).
- *Zweites Intervall (nach 12 Monaten unter rhGH):* Die KH und LBM nahmen in der Mehrzahl der Fälle weiter zu. Ein leichter BMI-Anstieg bei mehrheitlicher, erneuter Reduktion der FM war zu verzeichnen. Eine GU-Zunahme lag wieder vor (vgl. zusammenfassend Kap. 3.1, 3.2.1 und 3.3.1).
- *Möglicher resultierender Effekt des rhGH (siehe Kap. 4.3.1):* Erhöhung der LBM mit Senkung der FM und Anstieg des GU.

#### 3.3.2 Adipositas

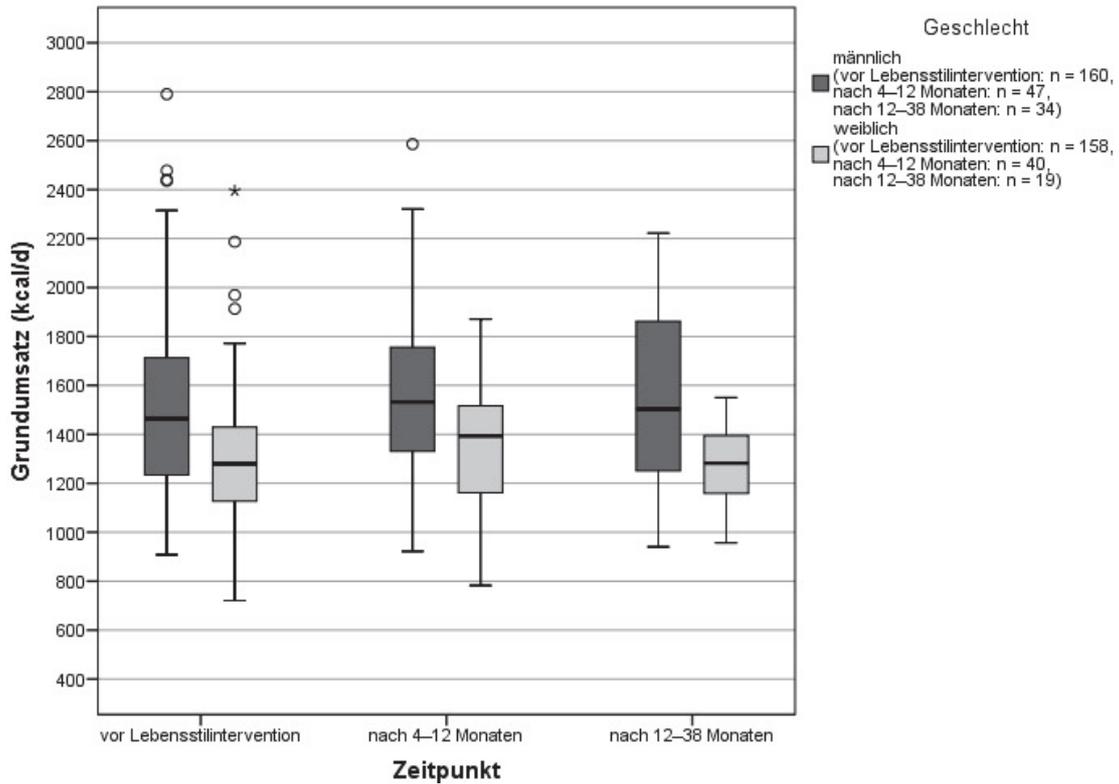
In der Patientengruppe mit Adipositas wurde nach stattgehabter basaler Vorstellung eine multimodal ausgerichtete LI initiiert. Ziel war es im Rahmen der Ernährungstherapie durch Veränderungen der Nahrungszusammensetzung die Zufuhr von Energie zu reduzieren und gleichzeitig im Zuge der Bewegungstherapie den Verbrauch gewonnener Energie durch Bewegungssteigerung zu erhöhen, um letztendlich eine neue stabile Energiebalance zu erreichen. Mithilfe der Messung des GU und der Kompartimente der Körperzusammensetzung (insbesondere das der LBM) sollte der Erfolg dieser Art der Intervention im Verlauf kenntlich gemacht werden. Als erfolgreich wurde eine solche LI angenommen, wenn eine Reduktion von BMI und FM bei gleichzeitiger Zunahme der LBM erreicht wurden und hierüber ein Anstieg des GU erzielt werden konnte. Zur Aufzeichnung des Verlaufs fanden zwei Kontrolltermine innerhalb zweier vorgegebener Zeitspannen statt: 1. nach 4–12 Monaten und 2. nach 12–38 Monaten. Bei der statistischen Analyse basierend auf dem Flowchart der adipösen Patienten (vgl. Kap. 1.5.1) wurden sowohl die absoluten Werte der einzelnen Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten als auch die Mediane deren Differenzen im Intervall hinzugezogen.

##### 3.3.2.1 *Untersuchung: Grundumsatz-Änderung im Verlauf*

Die präzise Untersuchung des basalen GU (GU 1) wurde bereits in Kap. 3.2.2.1 durchgeführt. Welche Verlaufs-Ergebnisse die 38-monatige LI vorzuweisen hatte, ist nachfolgend erläutert.

In **Abb. 32** sind die geschlechtsspezifischen GU-Werte basal vor LI wie auch im Verlauf der Intervention zu den genannten Kontrollterminen grafisch mittels Boxplot-Analyse dargestellt.

### 3 ERGEBNISSE

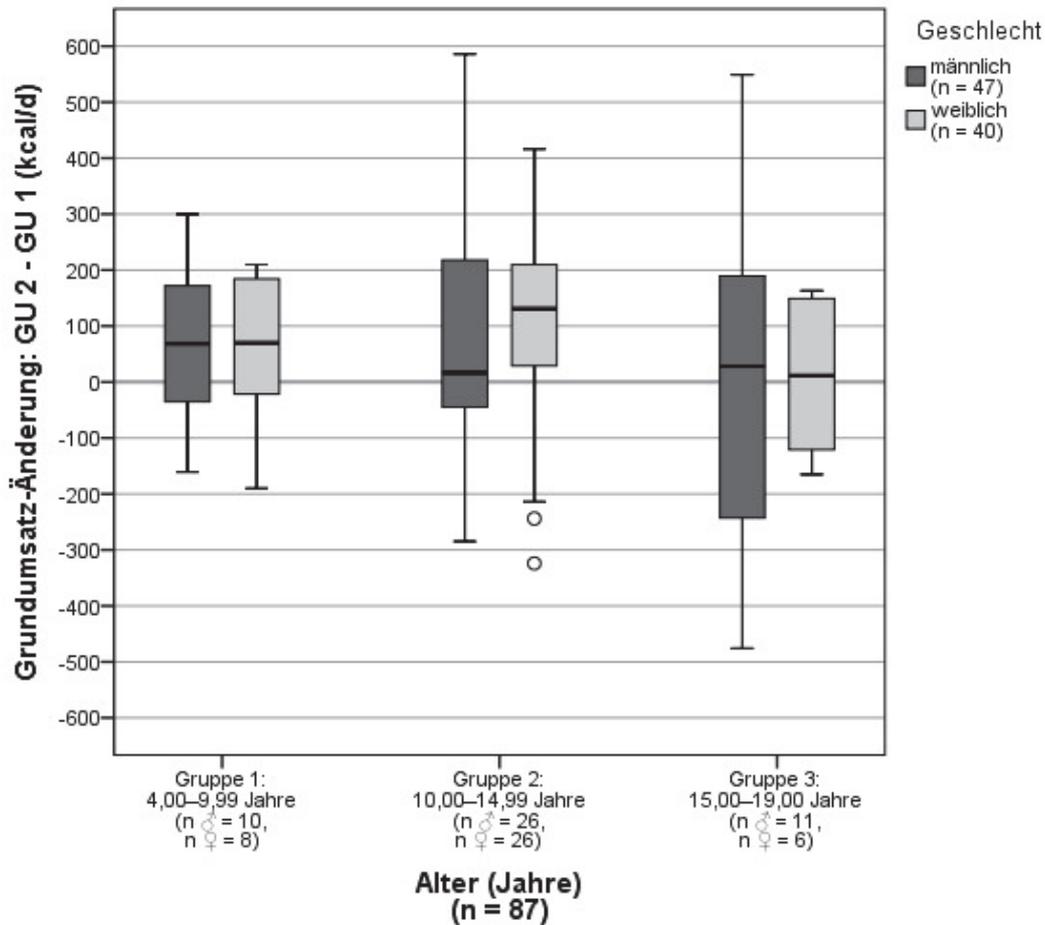


**Abb. 32:** Grundumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten

Zum Zeitpunkt der ersten Kontrollserie nach 4–12-monatiger Intervention konnte bei den adipösen Jungen ( $n = 47$ ) ein medianer GU-Wert (GU 2) von 1532 kcal/d gemessen werden bei einer ausgeglichenen bis minimal rechtsschiefen Werteverteilung (IQR: 1328–1768 kcal/d, Min.: 922 kcal/d, Max.: 2586 kcal/d). Dies bedeutete eine GU-Zunahme um etwa 2% mit einer medianen Differenz von 34 kcal/d (IQR: (-51)–218 kcal/d, Min.: -476 kcal/d, Max.: 586 kcal/d). In diesem Intervall konnte bei den weiblichen adipösen Patienten ( $n = 40$ ) ein sehr viel größerer GU-Anstieg von ca. 9% beobachtet werden. Dieser lag bei einer medianen Werte-Differenz von 117 kcal/d (IQR: (-35)–179 kcal/d, Min.: -324 kcal/d, Max.: 416 kcal/d) eher linksschief hin zu höheren Werten verteilt. Der weibliche GU erreichte nach 4–12 Monaten im Median 1394 kcal/d (IQR: 1162–1517 kcal/d, Min.: 782 kcal/d, Max.: 1871 kcal/d).

Das Kurzresümee lautete zum ersten Kontrollzeitpunkt wie folgt: Nach 4–12-monatiger LI verfügten adipöse Jungen über einen in der Regel höheren GU als Mädchen mit Adipositas. Allerdings fiel die GU-Zunahme bei den Mädchen meist größer aus.

Diese geschlechtsübergreifende stark positive Veränderung des GU im ersten Intervall, gab Anlass dazu die jeweilige Werte-Differenz des GU 2 und GU 1 detaillierter durch Aufteilung in drei verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen (Gruppe 1: 4,00–9,99 Jahre, Gruppe 2: 10,00–14,99 Jahre, Gruppe 3: 15,00–19,00 Jahre, vgl. **Abb. 33**). Dabei sollten die im Altersverlauf durchgemachten und von der Pubertät beeinflussten Veränderungen der Körperzusammensetzung berücksichtigt werden, da eine Abhängigkeit des GU von dieser angenommen wurde (vgl. Kap. 1.2.1). Bei den Jungen mit Adipositas zeigte sich in der kleinsten Altersgruppe 1 (n = 10) mit 69 kcal/d (IQR: (-35)–172 kcal/d, Min.: -161 kcal/d, Max.: 300 kcal/d) die größte mediane Differenz der GU-Werte nach 4–12 Monaten. Hervorstechend geringer war diese im mittleren Alter der Gruppe 2 (n = 26) mit 17 kcal/d. Im letzten Abschnitt der Pubertät (Altersgruppe 3, n = 11) nahm der GU bei den männlichen adipösen Patienten wieder zu (Median der Differenz: 28 kcal/d). Auffallend war, dass bei den adipösen Mädchen der Median des GU-Anstiegs in der kleinsten Altersgruppe 1 (n = 8) minimal mit 70 kcal/d und besonders in der mittleren Altersgruppe mit 131 kcal/d (IQR: 29–210 kcal/d, Min.: -324 kcal/d, Max.: 416 kcal/d, n = 26) deutlich über dem der Jungen lag. In einem Alter zwischen 15 und 19 Jahren wiesen die n = 6 Mädchen jedoch eine um mehr als die Hälfte geringere mediane GU-Zunahme von 12 kcal/d auf, verglichen mit dem der männlichen Patienten. Folglich stieg der GU der adipösen Jungen in einem Alter von 4,00–9,99 Jahre und 15,00–19,00 Jahre nach erfolgtem Pubertätswachstumsschub im 14. LJ. am steilsten an. Bei den Mädchen mit Adipositas war die größte GU-Zunahme zwischen 10,00 und 14,99 Jahren zu verzeichnen, ebenso nach stattgehabtem Pubertätswachstumsschub im 12. LJ. (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3).



**Abb. 33:** Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht und dem Alter bei adipösen Patienten

Nach dem zweiten Intervall und erfolgtem zweiten Kontrolltermin zwischen 12 und 38 Monate sank der mediane GU (GU 3) der adipösen männlichen Patienten (n = 34) im Median auf 1504 kcal/d (IQR: 1251–1862 kcal/d, Min.: 940 kcal/d, Max.: 2222 kcal/d). Dies resultierte aus einem negativen Medianwert der GU-Differenz dieses zweiten Intervalls von -38 kcal/d (IQR: (-100)–200 kcal/d, Min.: -336 kcal/d, Max.: 402 kcal/d, n = 20). Auch der GU 3 der adipösen Mädchen (n = 19) erniedrigte sich nach 12–38 Monaten auf 1282 kcal/d (IQR: 1130–1401 kcal/d, Min.: 957 kcal/d, Max.: 1550 kcal/d) mit einer medianen Werte-Differenz von -23 kcal/d (IQR: (-101)–58 kcal/d, Min.: -208 kcal/d, Max.: 139 kcal/d, n = 8). Folglich lag bei beiden Geschlechtern eine ähnlich ausgeprägte GU-Abnahme vor.

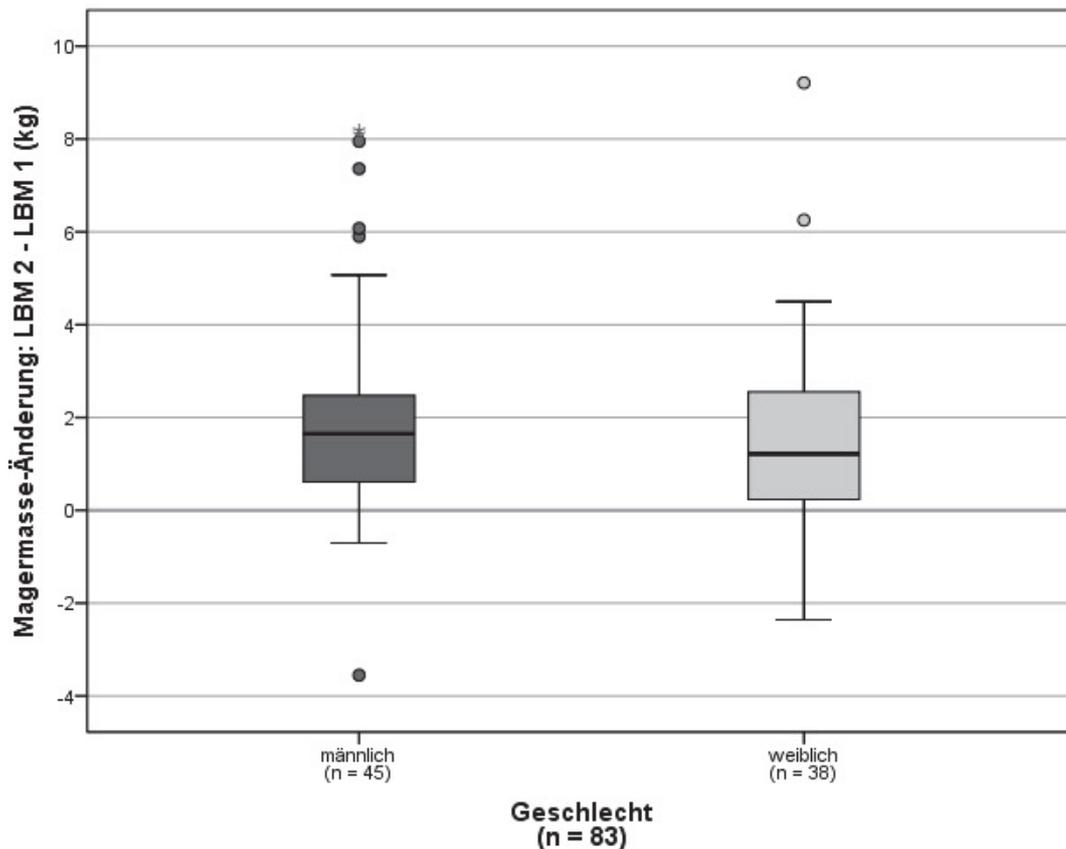
Die bis zu 38 Monate beobachtete LI der adipösen Patientengruppe erbrachte bzgl. der GU-Dynamik im Verlauf folgende Ergebnisse:

- Geschlechtsübergreifend stiegen die medianen GU-Werte im ersten Intervall nach 4–12 Monaten um  $\approx 5\%$  an, fielen jedoch im Verlauf der anschließenden 12–38-monatigen Zeitspanne um  $\approx 3\%$  wieder ab.
- Diese Tatsache spiegelte sich in einer zum ersten Kontrolltermin positiven und zum zweiten Zeitpunkt negativen medianen GU-Differenz wieder.
- Der Anstieg des GU im ersten Intervall war bei den adipösen Mädchen, v.a. in einem Alter von 10,00–14,99 Jahren nach stattgehabtem Pubertätswachstumsschub, stärker als bei den Jungen (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3).
- Bei adipösen Jungen nahm der GU 2 später gegen Ende der Pubertät (15,00–19,00 Jahre) mehr zu als bei den weiblichen Patienten (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3).

In Zusammenschau der Daten konnte von einer erfolgreichen LI im ersten Abschnitt zwischen 4 und 12 Monaten im Sinne einer Zunahme des GU gesprochen werden. Diese konnte im zweiten Teil der Intervention nicht mehr gesehen werden, was eine nachlassende Effektivität der LI andeuten konnte. Inwiefern diese Rückschlüsse aus den Ergebnissen zutreffen, galt es in Kap. 4.3.2 zu diskutieren.

3.3.2.2 **Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und Magermasse-Änderung**

Erfolgreich galt eine LI der adipösen Patienten nicht nur bei Zunahme des GU, sondern auch bei Veränderung der Anteile der Körperzusammensetzung u.a. in Form einer Vergrößerung des LBM-Anteils. Da in dem vorangegangenen Unterkapitel aufgezeigt werden konnte, dass der GU vorwiegend innerhalb der ersten Kontrollzeitspanne von 4–12 Monaten anstieg, sollte korrespondierend zu diesem Ergebnis auf das Verhalten der LBM in diesem Zeitabschnitt eingegangen werden. Dies erfolgte mit der Intention eine mögliche Parallele der GU- und LBM-Dynamik zueinander aufzeigen zu können. Zunächst wurde die alleinige Analyse der LBM-Verlaufsveränderungen unternommen. Die errechneten Differenzen zwischen der LBM nach 4–12 Monaten (LBM 2) und der basalen LBM (LBM 1) sind mithilfe von Boxplots in **Abb. 34** dargestellt.



**Abb. 34:** Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten

Bei den  $n = 46$  männlichen Patienten mit Adipositas konnte nach 4–12 Monaten eine mediane LBM von 36,85 kg mit deutlicher Rechtsschiefe der Box erhoben werden (IQR: 29,74–55,32 kg, Min.: 20,10 kg, Max.: 71,47 kg). Die mediane Differenz der LBM 2 und LBM 1 von 1,65 kg spiegelte eine leichte Zunahme der LBM in diesem Intervall wieder (IQR: 0,61–2,48 kg, Min.: -3,55 kg, Max.: 8,19 kg,  $n = 45$ ). Bei den adipösen Mädchen lag diese mit 1,22 kg (IQR: 0,24–2,55 kg, Min.: -2,36 kg, Max.: 9,21 kg,  $n = 38$ ) unter derjenigen der Jungen, deutete aber dennoch einen LBM-Zuwachs an. Schließlich erreichten die  $n = 38$  weiblichen Patienten eine LBM innerhalb des ersten Interventionsjahres von im Median 35,91 kg (IQR: 31,76–41,55 kg, Min.: 20,85 kg, Max.: 60,11 kg), im Sinne einer ausgeglichenen bis tendenziell linksschiefen Verteilung. Resultierend konnte bei den Jungen im direkten Geschlechtervergleich sowohl eine höhere LBM 2 als auch ein höherer medianer LBM-Anstieg als bei den Mädchen konstatiert werden.

Die Feinanalyse innerhalb der bei der GU-Untersuchungen zur Anwendung gekommenen Altersgruppen ergab bei den adipösen Jungen mittleren Alters ( $n = 25$ ) mit 1,95 kg die größte LBM-Zunahme, gefolgt von der Gruppe 3 der Älteren mit 1,62 kg ( $n = 10$ ), entsprechend dem Pubertätswachstumsschub im 14. LJ. (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3). Bei den Mädchen zeigte sich ein ähnliches Bild mit der größten positiven LBM-Veränderung in diesem mittleren Alter ( $n = 24$ , Median Differenz: LBM 2 - LBM 1: 1,65 kg). Die nächsthöhere Zunahme war mit 1,46 kg in der jüngsten Altersgruppe 1 ( $n = 8$ ) zu finden. Auch dies konnte in Einklang mit dem früheren Pubertätswachstumsschub der Mädchen im 12. LJ. gebracht werden (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3).

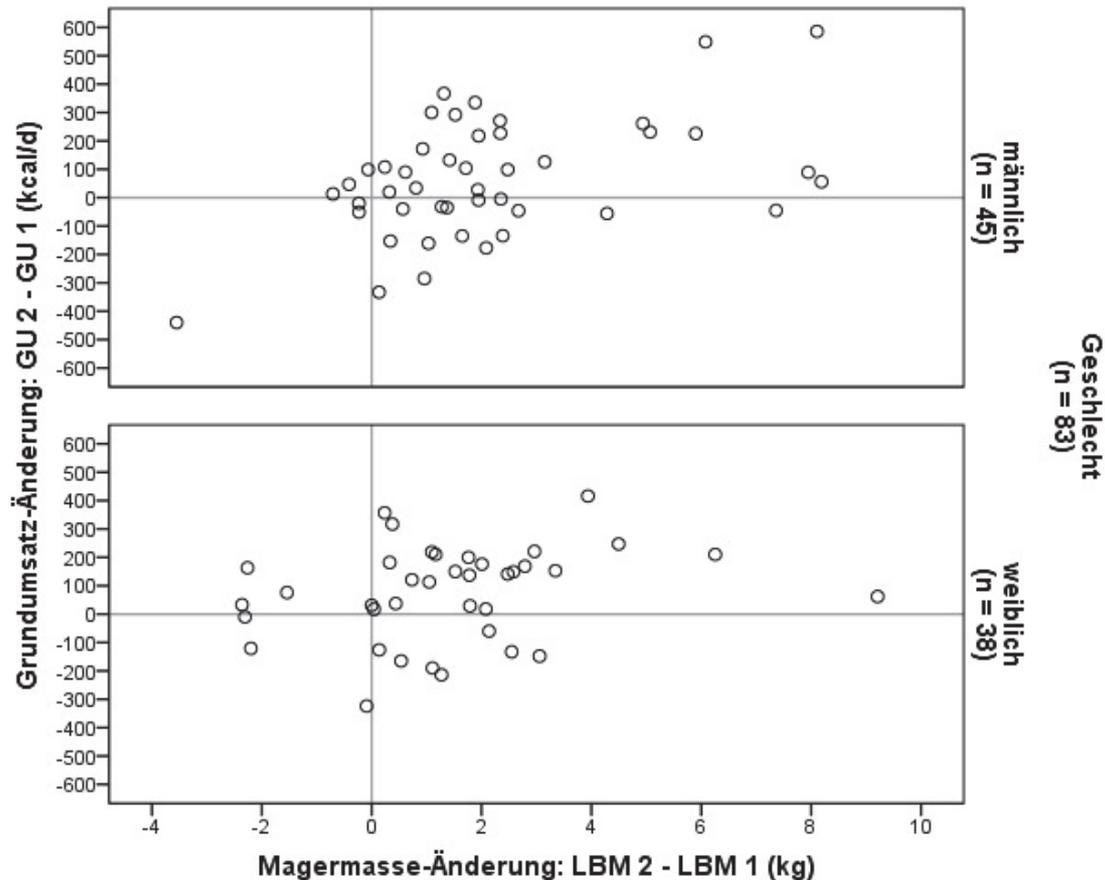
Da in dem zweiten Kontrollabschnitt unter LI eine weitere deutliche Zunahme der LBM zu verzeichnen war, sollte diese kurz erläutert werden. Die adipösen Jungen ( $n = 19$ ) erreichten ab dem zweiten Interventionsjahr durch einen weiteren medianen LBM-Anstieg (mediane Differenz) von 2,29 kg letztlich im Median eine LBM 3 von 42,29 kg ( $n = 34$ ). Bei den Mädchen ( $n = 8$ ) nahm die LBM mit einer ähnlichen medianen Werte-Differenz von 2,16 kg zu, so dass sie einen LBM-Wert nach 12–38 Monaten von 36,13 kg ( $n = 19$ ) erzielen konnten.

Kurz gesagt konnte für die Dynamik der LBM im ersten einjährigen Verlaufsintervall Folgendes festgehalten werden:

- Die mediane LBM stieg geschlechtsübergreifend im ersten Interventionsintervall und darüber hinaus auch im zweiten Intervall an.
- Es zeigte sich stets eine positive mediane LBM-Differenz in diesem ersten Zeitabschnitt und in Folge, v.a. in einem Alter von 10,00 bis 14,99 Jahren im Rahmen des Pubertätswachstumsschubes (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3).

Analog zu dem basalen GU und der basalen LBM verhielten sich auch ihre Veränderungen identisch zueinander in Form einer positiven Zunahme, insbesondere nach den ersten 4–12 Monaten unter LI. Somit waren deutliche Parallelen in der Entwicklung dieser beiden Parameter erkennbar.

Zur tiefgründigen Verifizierung der gesehenen Parallelveränderung des GU und der LBM, wurden die beiden Einzelverhalten dieser in den ersten 4–12 Interventionsmonaten in direkten Zusammenhang gebracht. Die durchgeführte Korrelationsanalyse ergab für die gesamte adipöse Patientengruppe ( $n = 83$ ) mit einem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten von  $r_s = 0,33$  einen positiven Zusammenhang mittlerer Stärke. Geschlechtsspezifisch war bei den adipösen Jungen ( $n = 45$ ) die Korrelation der GU- und LBM-Differenz ebenso mittelstark positiv ( $r_s \sigma = 0,35$ ) und bei den Mädchen ( $n = 38$ ) eher tendenziell schwach positiv ( $r_s \varphi = 0,29$ ) vgl. **Abb. 35**. Kurzum: Je stärker die LBM-Zunahme in den ersten 4–12 Monaten unter LI ausgeprägt war, desto größer fiel der GU-Zuwachs aus.



**Abb. 35:** Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und Magermasse-Änderung (GU 2 - GU 1 und LBM 2 - LBM 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention der adipösen Patienten

Der bei der jeweiligen GU- und LBM-Einzelanalyse im ersten Interventionsjahr gesehene mehrheitliche Zuwachs dieser sowie die anschließende Bestätigung ihrer gemeinsamen Assoziation durch eine positive Korrelation, brachten die Frage nach bestehender Signifikanz hervor: Stieg bei einem positiven LBM-Zuwachs der adipösen Patienten im Verlauf auch der GU signifikant an?

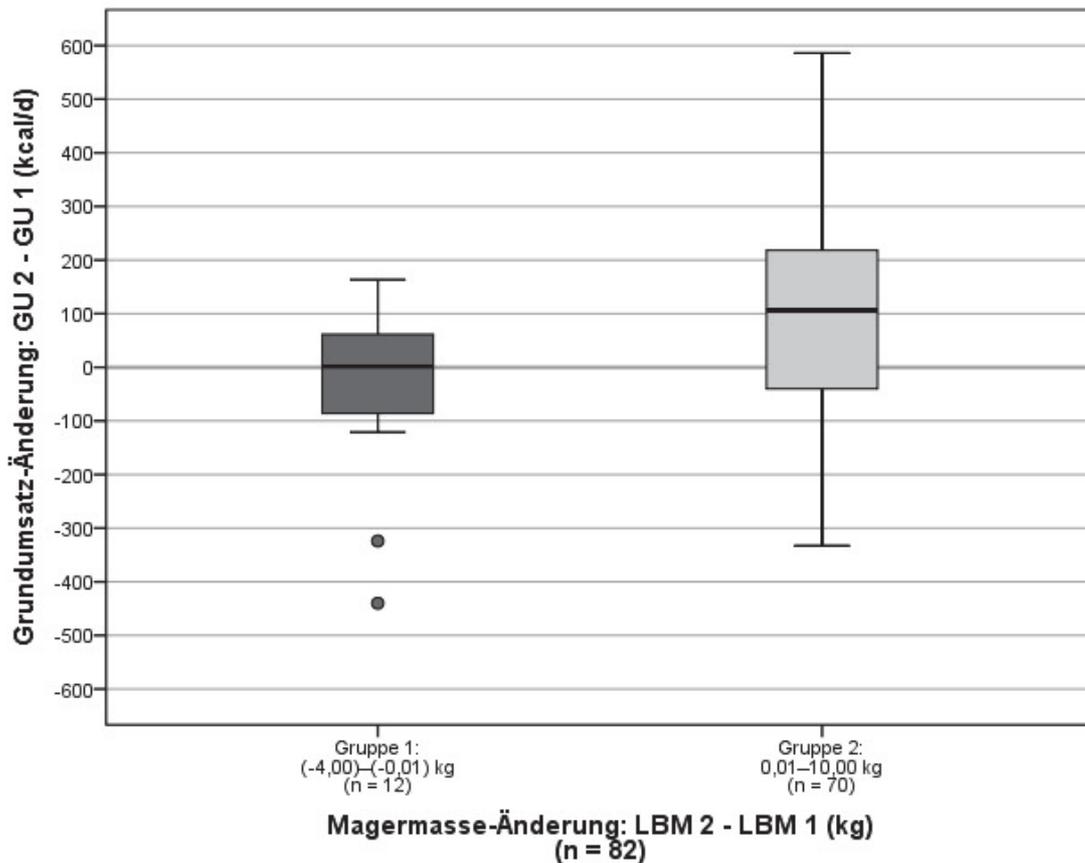
Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde die gesamte adipöse Patientengruppe geschlechtsübergreifend hinsichtlich ihrer LBM-Veränderung im ersten 4–12-monatigen Intervall der LI in zwei Gruppen untergliedert: 1. Gruppe mit einer LBM-Abnahme von (-4,00)–(-0,01) kg und 2. Gruppe mit einem LBM-Zuwachs von 0,01–10,00 kg. Die sich zwischen den beiden Gruppen befindliche LBM-Veränderung von  $\pm 0,009$  kg wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl in den

nachfolgenden Berechnungen nicht berücksichtigt. Denn lediglich  $n = 1$  Patient wies eine in diesem Intervall liegende Veränderung der LBM auf.

Es sollte anhand dieser zwei sich bzgl. ihrer LBM in unterschiedliche Richtungen bewegend Gruppen gezeigt werden, dass

1. bei LBM-Abnahme (Gruppe 1) der GU kaum wuchs oder sogar abfiel,
2. bei LBM-Zunahme (Gruppe 2) der GU signifikant am stärksten anstieg.

Die grafische Veranschaulichung mittels Boxplots (vgl. **Abb. 36**) und die Berechnung der statistischen Kennwerte konnten diese Annahmen bestätigen.



**Abb. 36:** Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in Abhängigkeit von der Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention bei adipösen Patienten, gruppiert in Gruppe 1:  $\Delta$  LBM = (-4,00)–(-0,01) kg und Gruppe 2:  $\Delta$  LBM = 0,01–10,00 kg

So zeigte sich in der 1. Gruppe der LBM-Abnahme ( $n = 12$ ) ein nahezu unveränderter GU mit einem Medianwert der Differenzen (GU 2 - GU 1) von 2 kcal/d bei einer linksschiefen Tendenz zu negativen Werten im Sinne einer ebenfalls vorliegenden GU-Abnahme (IQR: (-86)–62 kcal/d, Min. -440 kcal/d, Max. 163 kcal/d). Auffallend war das GU-Verhalten der 2. Gruppe mit einem positiven LBM-Anstieg ( $n = 70$ ). Bei dieser war anhand des Boxplots ein deutlich zunehmender GU ersichtlich mit einer medianen Differenz von 106 kcal/d und einer Werteverteilung hin zu höheren positiven Werten (IQR: (-40)–218 kcal/d, Min. -333 kcal/d, Max. 586 kcal/d).

Ob es sich in dieser 2. Gruppe der LBM-Zunahme auch um einen signifikanten GU-Anstieg handelte, sollte gemäß der oben erwähnten primären Fragestellung mithilfe eines statistischen Testverfahrens verifiziert werden. Gegenübergestellt wurden die Gruppe 1 und Gruppe 2 als zwei unabhängige Stichproben. Diese wurden hinsichtlich des nichtnormalverteilten, stetigen (quantitativen) Merkmals der GU-Veränderung im ersten Intervall nach 4–12 Monaten getestet. Der Mann-Whitney-U-Test kam zur Anwendung. Es ergab sich ein p-Wert von 0,032 (= 3,2%). Dieser lag zwischen  $0,001 < p \leq 0,05$  und unterschritt folglich das Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ , weshalb von einem signifikanten Ergebnis gesprochen werden konnte.

Somit konnte die oben gestellte primäre Frage wie folgt beantwortet werden: Bei einem positiven LBM-Zuwachs der adipösen Patienten im Verlauf stieg der GU signifikant an.

#### 3.3.2.3 *Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und BMI- bzw. FM-Änderung*

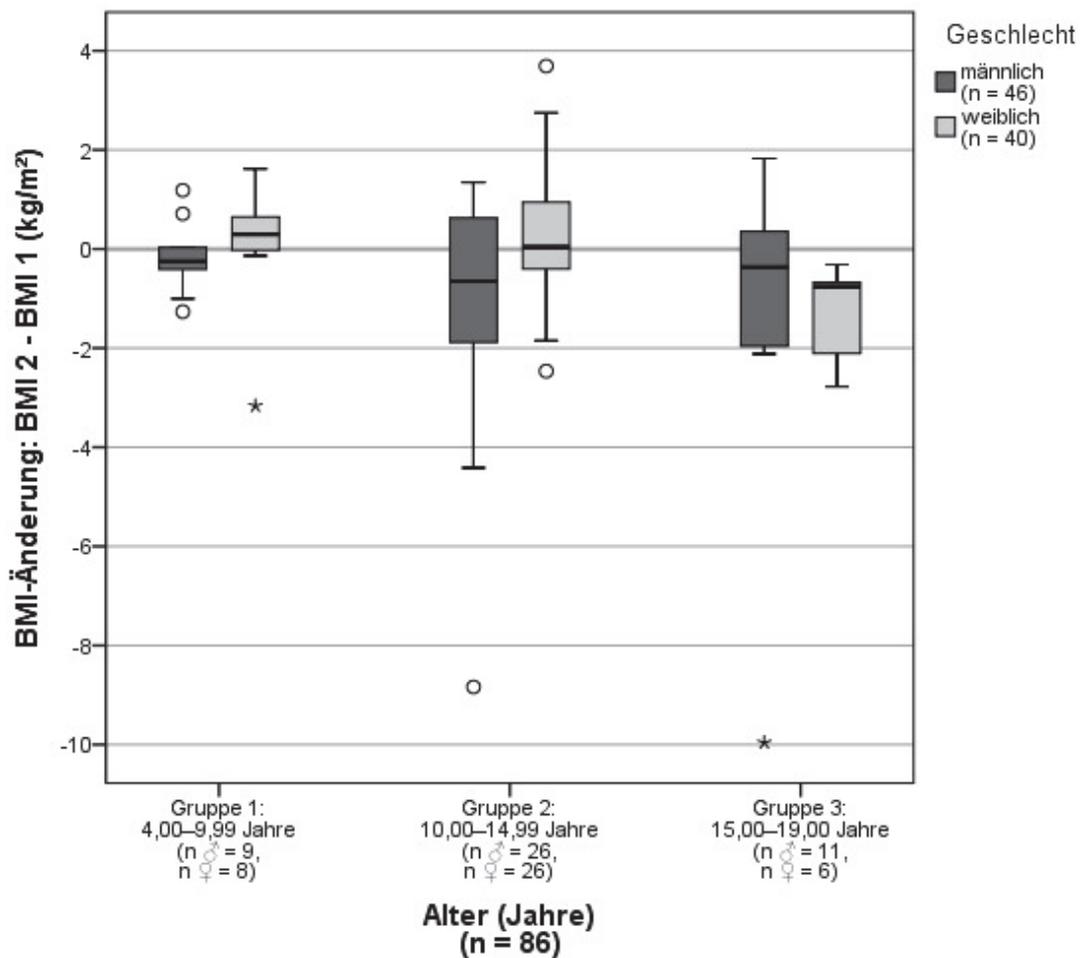
Neben einer Zunahme des Anteils der LBM an der Gesamtkörpermasse sollte bei einer effektiven LI der adipösen Patienten im Verlauf auch eine gleichzeitige Reduktion der FM erfolgen. Da für diese in der Praxis der BMI ein leicht zu erhebendes Maß darstellt (vgl. Kap. 1.4.1), wurde der hauptsächliche Fokus der nachfolgenden Analyse auf die Änderung des BMI unter LI gelegt. Somit sollte eine zu erwartende FM-Abnahme anhand einer Senkung des BMI-Wertes im Verlauf der LI erkenntlich gemacht werden.

Tatsächlich konnte geschlechtsübergreifend bei den Patienten mit Adipositas innerhalb des ersten Interventionsjahres eine BMI-Reduktion durch abfallende Medianwerte des BMI und durch eine negative mediane Differenz zwischen dem BMI nach 4–12 Monaten (BMI 2) und dem basalen BMI (BMI 1) gesehen werden. Mit begonnenem zweiten Interventionsjahr und im weiteren Verlauf stiegen jedoch die BMI-Werte wieder an und die medianen Differenzen kehrten sich in das Positive um. Dadurch war es wichtig die ersten 4–12 Monate, in denen der gewünschte Interventionseffekt einer Körpergewichts- und damit auch BMI-Abnahme aufgezeigt werden konnte, näher zu beleuchten.

In der geschlechtergetrennten Untersuchung konnte bei den adipösen Jungen ( $n = 47$ ) nach 4–12-monatiger LI ein BMI 2 von  $27,78 \text{ kg/m}^2$  festgestellt werden mit einer Rechtsschiefen der Werte (IQR:  $25,26\text{--}33,24 \text{ kg/m}^2$ , Min.:  $20,15 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $40,38 \text{ kg/m}^2$ ). Es ließ sich folglich eine im Vergleich zu dem basalen BMI vorhandene BMI-Abnahme mit einer medianen Werte-Differenz von  $-0,39 \text{ kg/m}^2$  (IQR:  $(-1,56)\text{--}0,52 \text{ kg/m}^2$ , Min.:  $-9,96 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $1,82 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 46$ ) vorweisen. Bei den  $n = 40$  adipösen weiblichen Patienten war allerdings mit einem Median der BMI-Differenz von  $0,02 \text{ kg/m}^2$  (IQR:  $(-0,67)\text{--}0,58 \text{ kg/m}^2$ , Min.:  $-3,17 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $3,69 \text{ kg/m}^2$ ) keine mehrheitliche Reduktion des BMI zu beobachten. Es lag sogar eher eine milde Tendenz zur BMI-Zunahme vor, auch wenn der mediane BMI 2 mit  $28,04 \text{ kg/m}^2$  (IQR:  $26,07\text{--}31,96 \text{ kg/m}^2$ , Min.:  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $45,68 \text{ kg/m}^2$ , annähernd ausgeglichene Werteverteilung) sich minimal unter dem basalen Wert befand. Schlussfolgernd wiesen Jungen mit Adipositas innerhalb des

ersten Interventionsjahres eine umfassendere BMI-Senkung auf als die weibliche Patientengruppe und sie erreichten darüber hinaus im Median einen niedrigeren BMI 2 als die Mädchen.

Um die körperlichen Veränderungen im Laufe der Wachstumsperiode zu berücksichtigen, erfolgte eine differenzierte Betrachtung des 4–12-monatigen BMI-Verhaltens (BMI-Differenz) in unterschiedlichen Altersstufen, vgl. **Abb. 37**.



**Abb. 37:** BMI-Änderung (BMI 2 - BMI 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht und dem Alter bei adipösen Patienten

Bei den männlichen adipösen Patienten war die deutlichste Senkung des BMI anhand der größten negativen Differenz dieses Intervalls mit  $-0,65 \text{ kg/m}^2$  (IQR:  $(-1,88)–0,63 \text{ kg/m}^2$ , Min.:  $-8,84 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $1,34 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 26$ ) in der mittleren Altersgruppe 2 zu sehen. Weniger stark ausgeprägt war diese in der ersten Altersgruppe ( $n = 9$ ) mit  $-0,25 \text{ kg/m}^2$  und der dritten mit  $-0,37 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 11$ ). Adipöse Mädchen verfügten in den ersten beiden Altersgruppen hinsichtlich der medianen BMI-Differenzwerte von  $0,3 \text{ kg/m}^2$  in Altersgruppe 1 ( $n = 8$ ) und  $0,04 \text{ kg/m}^2$  in Altersgruppe 2 ( $n = 26$ ) über keine Abnahme des BMI, sondern über eine leichte Zunahme. Diese ließ jedoch mit zunehmendem Alter nach bis schließlich in einem Alter von 15 bis 19 Jahren (Altersgruppe 3) mit  $-0,76 \text{ kg/m}^2$  (IQR:  $(-2,11)–(-0,67) \text{ kg/m}^2$ , Min.:  $-2,78 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $-0,32 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 6$ ) eine über derjenigen der Jungen liegende stärkere BMI-Reduktion ersichtlich wurde. Folglich konnte die größte BMI-Reduktion bei den Jungen am Anfang und bei den Mädchen gegen Ende der Pubertät gesehen werden (vgl. Kap. 1.2.1).

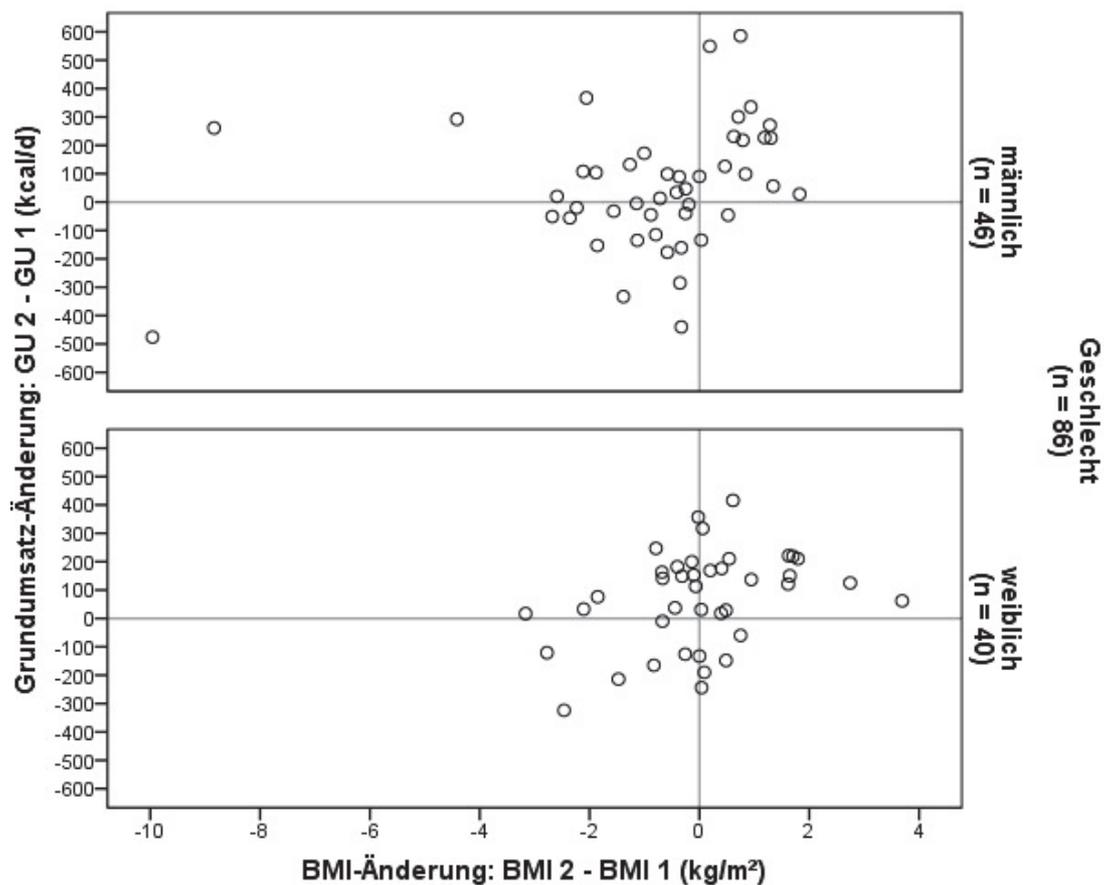
Das Verhalten der BMI-Werte der ersten 4–12 Monate unter LI lies sich wie folgt prägnant festhalten:

- Innerhalb des ersten Jahres nahm der BMI geschlechtsunabhängig ab, stieg allerdings ab dem zweiten Jahr (nach 12–38 Monate) wieder an.
- Mehrheitlich zeigte sich folglich im ersten Abschnitt eine negative und im zweiten Intervall eine positive mediane BMI-Differenz.
- In jeglicher Altersstufe lag bei den adipösen Jungen eine BMI-Reduktion vor, v.a. am Anfang der Pubertät mit 10,00–14,99 Jahren.
- Adipöse Mädchen wiesen eine solche erst zwischen 15 und 19 Jahren gegen Ende der Pubertät auf (vgl. Kap. 1.2.1).

Hinsichtlich der BMI-Abnahme erbrachte die LI im ersten Jahr den gewünschten Effekt. Ab dem zweiten Jahr war ein Rückfall bei erneutem BMI-Anstieg zu beobachten.

### 3 ERGEBNISSE

Um die Ergebnisse der GU- und BMI-Änderung innerhalb der ersten Kontrollzeitspanne miteinander zu vereinen, erfolgte eine Korrelationsanalyse. Es ergab sich bei den adipösen Jungen (n = 46) und Mädchen (n = 40) eine positive Korrelation der GU- und BMI-Differenz mittlerer Stärke:  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,38$  (n = 86),  $r_{s \sigma} = 0,32$ ,  $r_{s \varphi} = 0,34$ , vgl. **Abb. 38**. Dies ließ bei einer GU-Zunahme ebenso einen BMI-Anstieg vermuten. Allerdings zeichnete sich grafisch tendenziell eine Punktwolke ab, aus der eine eindeutig positive bzw. negative Korrelation schwer abzuleiten war. Dadurch überwiegen die Ergebnisse der Einzelanalysen: Im ersten Intervall stieg bei den adipösen Patienten mehrheitlich der GU an und der BMI fiel ab.



**Abb. 38:** Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und BMI-Änderung (GU 2 - GU 1 und BMI 2 - BMI 1) in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention der adipösen Patienten

Die eingangs dieses Kapitels aufgestellten Vermutungen, dass unter einer effektiven LI eine FM-Reduktion der adipösen Patienten zu erwarten war sowie des Weiteren die Änderungen der FM und des BMI sich nahezu identisch verhielten, sollte anhand einer kurzen Analyse der FM-Änderung im Verlauf unter LI aufgezeigt werden. Geschlechtsübergreifend konnte, wie in Kap. 3.1 bereits dargelegt, im ersten Jahr der LI analog zu den Änderungen des BMI eine FM-Reduktion verzeichnet werden. Auch ab dem 2. Interventionsjahr nahm die FM mehrheitlich wieder zu (vgl. mediane FM-Werte im Verlauf bei Adipositas: FM 1 = 31,32 kg (n = 311), FM 2 = 31,01 kg (n = 84), FM 3 = 33,16 kg (n = 53)). Geschlechtsspezifisch verhielten sich die FM-Änderungen ebenfalls ähnlich zu denjenigen des BMI unter LI. Die FM-Werte getrennt nach dem Geschlecht sind zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten **Tabelle 15** zu entnehmen.

**Tabelle 15:** Fettmasse zu verschiedenen Zeitpunkten der Lebensstilintervention in Abhängigkeit von dem Geschlecht bei adipösen Patienten  
*FM:* fat mass = Fettmasse, *1:* vor Lebensstilintervention, *2:* nach 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention, *3:* nach 12–38 Monaten unter Lebensstilintervention,  $\sigma$ : Symbol für männliches Geschlecht,  $\varphi$ : Symbol für weibliches Geschlecht, *n:* Patientenzahl, *IQR:* Interquartilsbereich, *Min.:* Minimum, *Max.:* Maximum.

FM zu verschiedenen Zeitpunkten	Geschlecht	Median	IQR	Min.	Max.
<b>FM 1</b> (kg)	$\sigma$ n = 153	31,93	23,91– 40,52	11,19	64,96
	$\varphi$ n = 158	30,35	23,48– 40,56	8,55	69,35
<b>FM 2</b> (kg)	$\sigma$ n = 46	31,45	24,15– 41,74	12,36	61,16
	$\varphi$ n = 38	30,66	27,34– 42,52	13,08	67,88
<b>FM 3</b> (kg)	$\sigma$ n = 34	33,45	24,33– 43,33	15,68	60,01
	$\varphi$ n = 19	31,66	25,52– 38,58	16,64	47,39

Schlussfolgernd konnte bezüglich der FM-Änderung im ersten Interventionsjahr ebenfalls von einer erfolgreichen LI gesprochen werden, wohingegen im zweiten Jahr der gewünschte LI-Effekt nicht mehr zu erfassen war.

#### ***Zusammenführender Überblick bzgl. der Änderung von GU und Körperzusammensetzung im 38-monatigen Beobachtungsintervall unter LI***

- *Erstes Intervall (nach 4–12 Monaten unter LI):* Überwiegend nahmen die KH und LBM zu. Der BMI und die FM reduzierten sich. Der GU stieg an, entsprechend einer erfolgreichen LI (vgl. zusammenfassend Kap. 3.1, 3.2.2 und 3.3.2).
- *Zweites Intervall (nach 12–38 Monaten unter LI):* Die KH und LBM nahmen meist weiter zu. Eine Zunahme von BMI und FM lag nun vor. Eine GU-Abnahme zeigte sich, somit tendenziell nachlassende Effektivität der LI (vgl. zusammenfassend Kap. 3.1, 3.2.2 und 3.3.2).
- *Möglicher resultierender Effekt der LI (siehe Kap. 4.3.2):* Erhöhung der LBM mit Senkung der FM und Anstieg des GU.

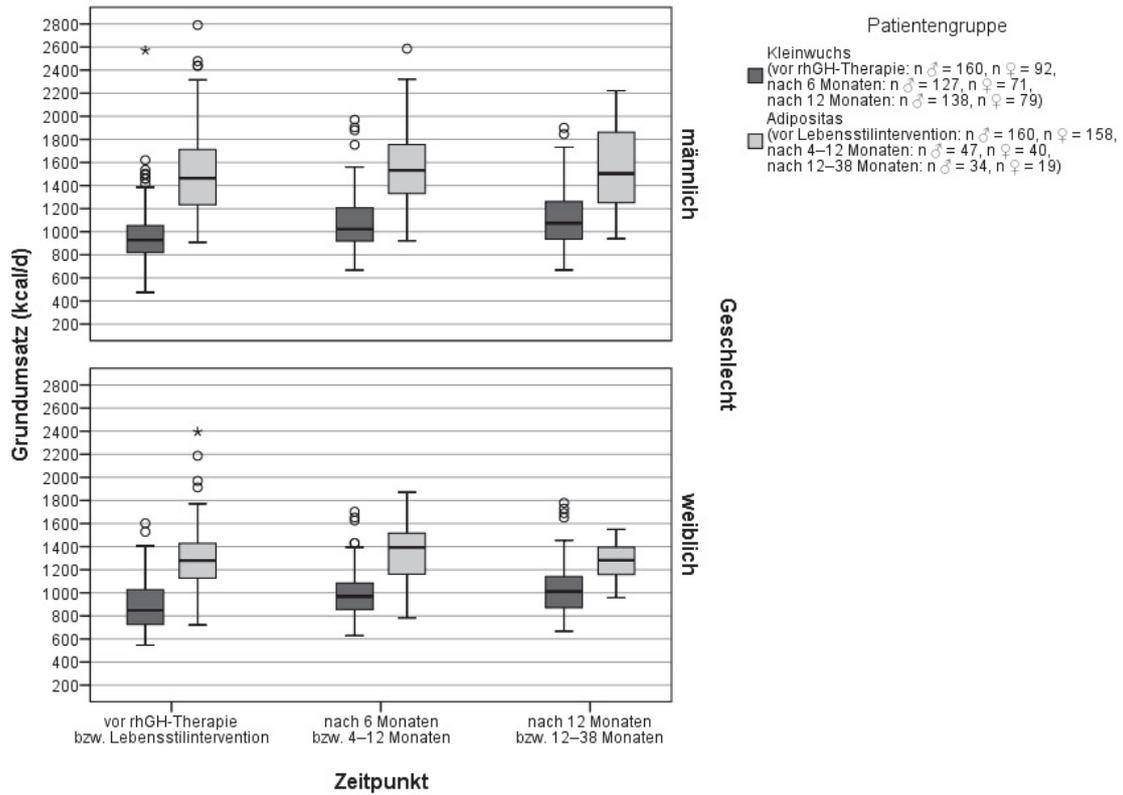
#### **3.3.3 Kleinwuchs und Adipositas im Vergleich**

Bei den in der Studie vorliegenden Patientenkollektiven mit Kleinwuchs und Adipositas handelte es sich um zwei Gruppen ganz unterschiedlichster Krankheitsbilder mit voneinander stark differierenden Körperzusammensetzungsspektren, die verschiedenen Interventionsformen unterzogen wurden (rhGH-Therapie vs. LI). Die durchgeführten gruppenspezifischen Einzelanalysen resultierten jedoch, insbesondere zum Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins, in einem gemeinsam zu beobachteten Interventionseffekt: einer Erhöhung sowohl des GU als auch der LBM im Verlauf. Die detaillierte Gegenüberstellung dieser beiden Patientengruppen in Form einer vergleichenden Verflechtung ihrer einzelnen Interventionsergebnisse sollte in diesem Unterkapitel erfolgen.

##### **3.3.3.1 Untersuchung: Grundumsatz-Änderung im Verlauf**

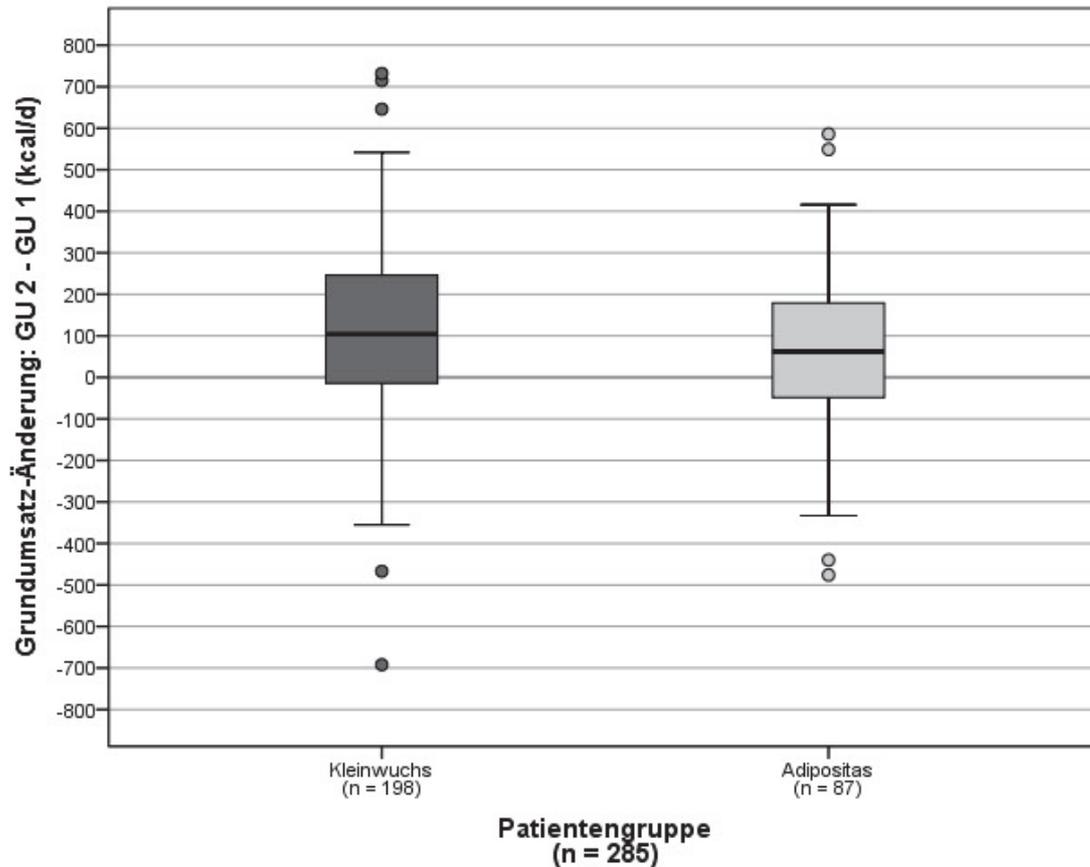
Die Darlegung der basalen Werte vor Interventionsbeginn erfolgte bereits in Kapitel 3.2.3.1. Der Hauptfokus lag nun auf dem Vergleich des Kleinwuchs- und Adipositas-spezifischen GU-Verlaufs.

Wie in den beiden vorangegangenen Kapiteln, wurde zunächst das Verhalten des GU der kleinwüchsigen und adipösen Patienten zu den bekannten, patientengruppenspezifischen Zeitpunkten vergleichend untersucht und grafisch durch eine Boxplot-Analyse unterstützt (vgl. **Abb. 39**).



**Abb. 39:** Grundumsatz zu verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von dem Geschlecht und der Patientengruppe mit Kleinwuchs oder Adipositas

Bei der Feinanalyse der GU-Dynamik der beiden Patientengruppen im Interventionsverlauf konnte festgestellt werden, dass die mehrheitliche GU-Zunahme am stärksten innerhalb des ersten Kontrollzeitraumes ausgeprägt ist. Dadurch galt es zusätzlich dieses 1. Kontrollintervall hinsichtlich der Differenzen der darin erhobenen GU-Werte (GU 2 - GU 1) vertiefend zu beleuchten, wie dies durch **Abb. 40** präsentiert wird.



**Abb. 40:** Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie bei kleinwüchsigen Patienten und in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention bei adipösen Patienten

Zum ersten Kontrollzeitpunkt nach 6 Monaten konnte geschlechtsübergreifend bei der Patientengruppe mit Kleinwuchs ( $n = 198$ ) ein medianer GU (GU 2) von 996 kcal/d erhoben werden (IQR: 898–1182 kcal/d, Min.: 629 kcal/d, Max.: 1971 kcal/d). Es lag eine deutlich höhere mediane GU-Differenz um etwa 12% mit 104 kcal/d (IQR: (-14)–246 kcal/d, Min.: -692 kcal/d, Max.: 732 kcal/d,  $n = 198$ , rechtschief) vor als bei den adipösen Patienten ( $n = 87$ ), die mit 62 kcal/d ( $\approx 5\%$ ) nahezu die Hälfte dieses Wertes aufwiesen (IQR: (-51)–182 kcal/d, Min.: -476 kcal/d, Max.: 586 kcal/d), vgl. **Abb. 40**. Trotz des geringeren GU-Zuwachses konnte bei den Patienten mit Adipositas ( $n = 87$ ) nach deren ersten Kontrolltermin ein größerer, medianer GU-Wert von 1468 kcal/d erreicht werden (IQR: 1230–1621 kcal/d, Min.: 782 kcal/d, Max.: 2586 kcal/d, ausgeglichene Werteverteilung).

In der nach dem Geschlecht getrennten Analyse lag der mediane GU-Wert innerhalb des ersten Interventionsabschnittes bei den kleinwüchsigen Jungen ( $n = 127$ ) mit 1022 kcal/d (IQR: 917–1208 kcal/d, Min.: 666 kcal/d, Max.: 1971 kcal/d) unter demjenigen der männlichen adipösen Patienten ( $n = 47$ ) mit 1532 kcal/d (IQR: 1328–1768 kcal/d, Min.: 922 kcal/d, Max.: 2586 kcal/d), vgl. **Abb. 39**. Allerdings fiel die mediane GU-Differenz und damit der GU-Anstieg um ca. das Dreifache bei diesen kleinwüchsigen Jungen höher aus als bei den adipösen (104 kcal/d  $\approx$  11% vs. 34 kcal/d  $\approx$  2%). Bei den männlichen Kleinwüchsigen zeigte sich in der Untergruppe der pGHD-Patienten ( $n = 65$ ) mit einem medianen GU 2 von 1048 kcal/d die geringste Entfernung von demjenigen der adipösen Jungen und bei den SGA-Patienten ( $n = 26$ ) mit 972 kcal/d die größte.

Kleinwüchsige Mädchen ( $n = 71$ ) konnten gemäß **Abb. 39** und analog zu den Jungen einen geringeren GU 2 zum ersten Kontrollzeitpunkt mit im Median 969 kcal/d (IQR: 853–1086 kcal/d, Min.: 629 kcal/d, Max.: 1702 kcal/d) vorweisen als die adipösen Patientinnen ( $n = 40$ ) mit 1394 kcal/d (IQR: 1162–1517 kcal/d, Min.: 782 kcal/d, Max.: 1871 kcal/d). Die mediane GU-Wertedifferenz war bei den Patientinnen im Allgemeinen annähernd identisch bis minimal höher bei der adipösen Gruppe (Median GU-Differenz, Kleinwuchs ♀: 102 kcal/d  $\approx$  12% mit  $n = 71$  und Median GU-Differenz, Adipositas ♀: 117 kcal/d  $\approx$  9% mit  $n = 40$ ). Wie aus den vorherigen Kapiteln bekannt, näherte sich der mediane GU 2 der UTS-Patientinnen ( $n = 20$ ) mit 1145 kcal/d am ehesten demjenigen der adipösen Mädchen an. Auch hier waren die SGA-Patientinnen von diesem mit 873 kcal/d am weitesten entfernt ( $n = 21$ ).

Ein Kurzfazit lautete: Kleinwüchsige Patienten verfügten im ersten Interventionsintervall über einen geringen GU, aber über einen mehrheitlich deutlich steileren GU-Anstieg als Patienten mit Adipositas.

Die danach folgende Kontrollmessung des GU nach 12 bzw. 12–38 Monaten (GU 3) ergab bei den kleinwüchsigen Patienten ( $n = 217$ ) einen medianen GU 3 von 1054 kcal/d (IQR: 927–1216 kcal/d, Min.: 667 kcal/d, Max.: 1900 kcal/d, Rechtsschiefe). Dieser war um nahezu 400 kcal/d geringer als derjenige der adipösen Patienten ( $n = 53$ ) mit im Median 1434 kcal/d (IQR: 1202–1550 kcal/d, Min.: 940 kcal/d, Max.: 2222 kcal/d, rechtsschief). Bei der Verlaufsbeobachtung fiel folglich

ein weiterer, wenn auch schwächerer Anstieg des GU um etwa 6% in diesem zweiten Zeitabschnitt bei der kleinwüchsigen Patientengruppe auf (Median<sub>GU-Differenz</sub>: 64 kcal/d, IQR: (-67)–165 kcal/d, Min.: (-701) kcal/d, Max.: 571 kcal/d, n = 163). Bei den Patienten mit Adipositas (n = 28) war anhand des Medians der GU-Wertedifferenz von -38 kcal/d eine Abnahme des GU von ca. 3% zu erkennen (IQR: (-101)–128 kcal/d, Min.: (-336) kcal/d, Max.: 402 kcal/d).

Kleinwüchsige Jungen (n = 138) konnten nach 12 Monaten unter rhGH mit 1075 kcal/d (IQR: 936–1262 kcal/d, Min.: 668 kcal/d, Max.: 1900 kcal/d) einen geringeren medianen GU 3 vorweisen als die adipösen männlichen Patienten (n = 34) mit 1504 kcal/d (IQR: 1251–1862 kcal/d, Min.: 940 kcal/d, Max.: 2222 kcal/d) nach 12–38 Monate, vgl. **Abb. 39**. Betont werden müssen aber dennoch die GU-Zunahme der Jungen mit Kleinwuchs (n = 105) in Form einer positiven medianen GU-Wertedifferenz von 87 kcal/d ( $\approx 9\%$ ) und dieser gegenübergestellt die Abnahme des GU 3 der adipösen Jungen (Median<sub>GU-Differenz, Adipositas  $\sigma$</sub> : -38 kcal/d  $\approx 3\%$  mit n = 20). Entsprechend der Vorwerte näherte sich der mediane GU 3 der pGHD-Patientenuntergruppe (n = 69) demjenigen der adipösen Jungen mit 1145 kcal/d an, während die n = 35 SGA-Jungen von diesem mit 1035 kcal/d am weitesten entfernt lagen.

Bei den weiblichen Patienten war der GU 3 mehrheitlich ebenso in der Gruppe der n = 79 kleinwüchsigen Mädchen mit im Median 1010 kcal/d (IQR: 869–1146 kcal/d, Min.: 667 kcal/d, Max.: 1779 kcal/d) geringer als bei den adipösen Patientinnen (n = 19) mit 1282 kcal/d (IQR: 1130–1401 kcal/d, Min.: 957 kcal/d, Max.: 1550 kcal/d), vgl. **Abb. 39**. Die positive mediane Differenz der GU-Werte von 30 kcal/d in diesem Intervall zeigte bei den kleinwüchsigen Mädchen (n = 58) einen GU-Anstieg von  $\approx 3\%$  an. Bei den Mädchen mit Adipositas (n = 8) war diese mit -23 kcal/d negativ und bedeutete folglich eine GU-Abnahme um  $\approx 2\%$ . Die UTS-Patientinnen (n = 21) wiesen mit einem medianen GU 3 von 1199 kcal/d verglichen mit den adipösen Mädchen den geringsten und die SGA-Patientinnen (n = 22) mit im Median 922 kcal/d den größten GU 3-Abstand auf.

Zusammenfassend ließen sich folgende determinierende Punkte in der vergleichenden GU-Verlaufsbeobachtung der kleinwüchsigen und adipösen Patienten unter rhGH-Therapie bzw. LI festhalten:

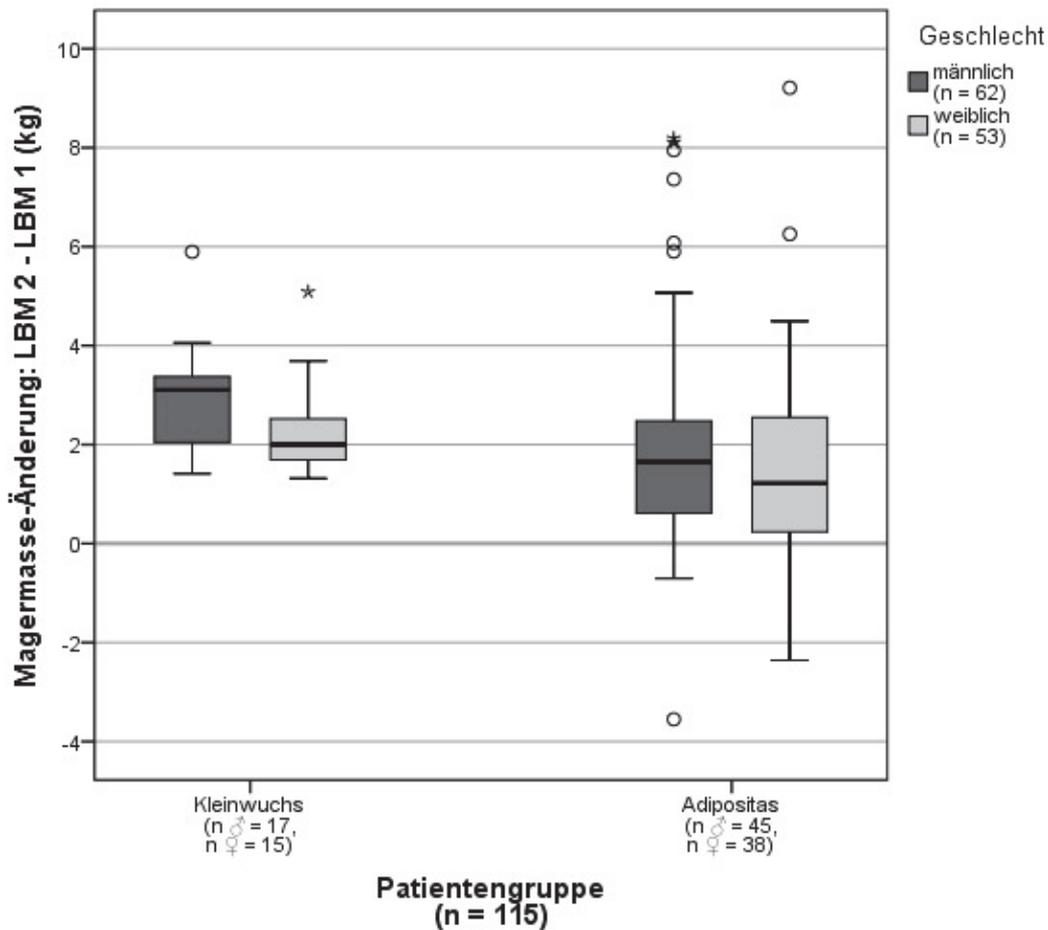
- Kleinwüchsige Patienten verfügten im Median über geringere GU-Werte.
- Patientengruppen- und geschlechtsübergreifend stiegen die medianen GU-Werte im ersten Intervall mit einer meist positiven medianen GU-Differenz an, jedoch ausgeprägter bei Kleinwuchs (WHP: 1. Intervall:  $\approx +12\%$  vs. ADIP: 1. Intervall:  $\approx +5\%$ ).
- Im zweiten Kontrollabschnitt fiel der GU-Zuwachs geschlechtsübergreifend bei den Patienten mit Kleinwuchs nun deutlich geringer aus und bei den adipösen Patienten lag sogar eine Abnahme des GU vor (WHP: 2. Intervall:  $\approx +6\%$  vs. ADIP: 2. Intervall:  $\approx -3\%$ ).

Innerhalb des ersten Kontrollzeitraumes wurde der vereinende Effekt der beiden Interventionsarten bei Kleinwuchs und Adipositas anhand einer jeweils ausgeprägten GU-Steigerung sichtbar. Diese GU-Zunahme war, wie beschrieben, bei den kleinwüchsigen Patienten am größten. Dies ließ einen größeren Effekt der rhGH-Therapie auf den GU verglichen mit der LI vermuten. Es ergab sich folgende primäre Fragestellung, die es mittels Mann-Whitney-U-Testung zu testen galt: War die GU-Änderung in der kleinwüchsigen Patientengruppe signifikant stärker ausgeprägt als bei den adipösen Patienten?

Zur Beantwortung wurden die kleinwüchsige ( $n = 198$ ) und die adipöse ( $n = 87$ ) Patientengruppe einander als zwei unabhängige Stichproben gegenübergestellt, die bzgl. des nichtnormalverteilten, stetigen (quantitativen) Merkmals der  $\Delta$  GU im ersten Intervall getestet wurden. Es ergab sich ein p-Wert von 0,038 (= 3,8%). Bei Annahme des Signifikanzniveaus  $\alpha = 5\%$  resultierte eine Signifikanz, so dass eine GU-Änderung in der kleinwüchsigen Patientengruppe signifikant stärker ausgeprägt war als bei den adipösen Patienten. Ob somit von einer größeren Interventionsstärke des rhGH ausgegangen werden konnte, wird in Kap. 4 diskutiert.

3.3.3.2 **Untersuchung: Grundumsatz-Änderung und Magermasse-Änderung**

Vor Untersuchung des Zusammenhangs der GU- und LBM-Änderung unter Intervention, sollte zunächst einzeln die LBM-Entwicklung patientengruppenvergleichend beleuchtet werden. Die **Abb. 41** unterstreicht grafisch explizit die patienten- und geschlechtsspezifische Änderung der LBM innerhalb des ersten Kontrollintervalls von 6 bzw. 4–12 Monaten nach Interventionsbeginn (LBM 2 - LBM 1), da bei den kleinwüchsigen Patienten trotz geringerer LBM-Werte, deren Veränderungen im Sinne einer LBM-Zunahme in diesem Zeitraum um einiges größer ausfielen als die der Patientengruppe mit Adipositas (zur detaillierten Beschreibung vgl. Kap. 3.3.1.2 und 3.3.2.2).



**Abb. 41:** Magermasse-Änderung (LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie bei kleinwüchsigen Patienten und in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention bei adipösen Patienten

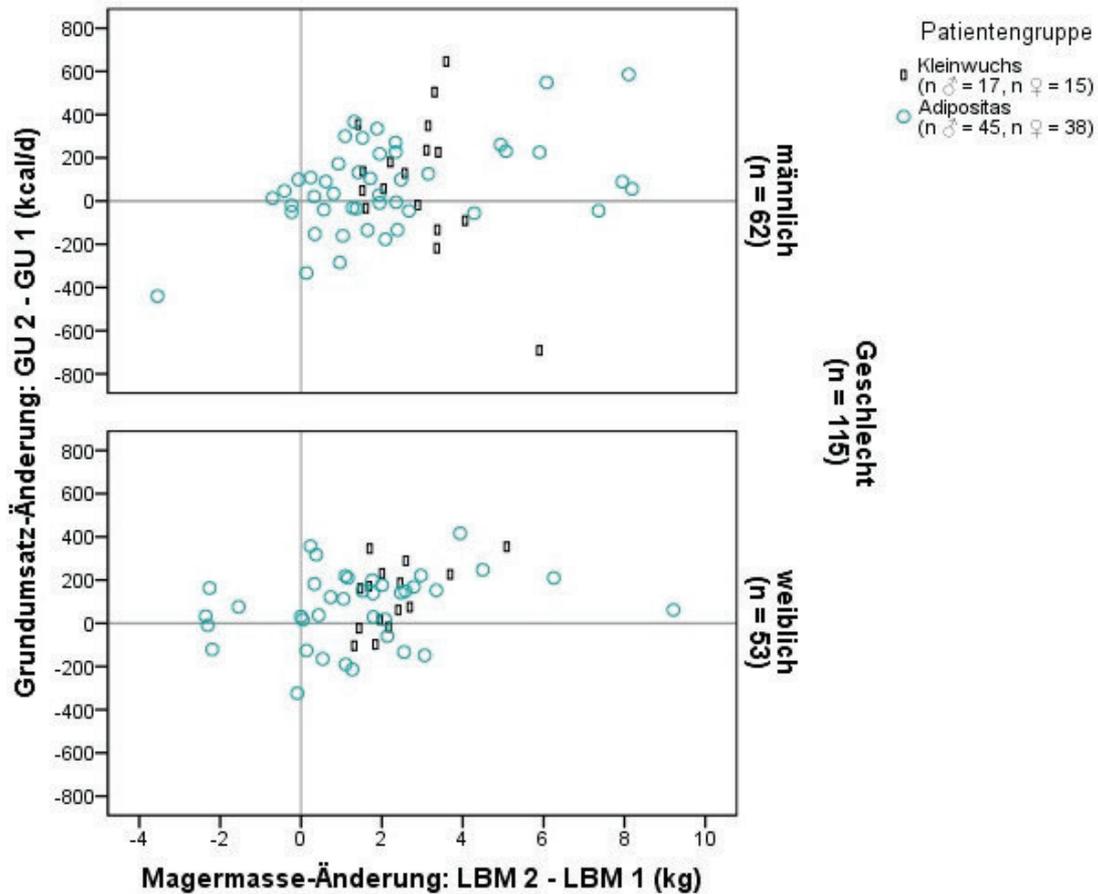
Letztlich konnte bzgl. des LBM-Verhaltens bei Kleinwuchs unter rhGH und bei Adipositas im Rahmen der LI beobachtet werden:

- Die medianen LBM-Werte waren bei Kleinwuchs innerhalb des gesamten Interventionszeitraums deutlich geringer als bei den adipösen Patienten.
- Patientengruppen- und geschlechterunabhängig war über den Gesamtverlauf ein kontinuierlicher Zuwachs der LBM ersichtlich.
- Bei den kleinwüchsigen Jungen und Mädchen fiel der LBM-Anstieg jedoch im ersten Intervall deutlich größer aus als in der adipösen Patientengruppe (WHP: 1. Intervall:  $\approx +19\%$  vs. ADIP: 1. Intervall:  $\approx +4\%$ ).
- Im zweiten Intervall lag die prozentuale LBM-Zunahme der kleinwüchsigen Patienten/-innen erneut mehrheitlich etwas über derjenigen der Patienten mit Adipositas (WHP: 2. Intervall:  $\approx +8\%$  vs. ADIP: 2. Intervall:  $\approx +6\%$ ).

Dieser deutlich steilere Anstieg der LBM wie auch des GU (siehe Kap. 3.3.3.1) bei den kleinwüchsigen Patienten im ersten Kontrollintervall, ließ die Frage danach aufkommen, ob bei Kleinwuchs auch das Ausmaß der LBM- und GU-Änderung stärker miteinander zusammenhängt als bei Adipositas. Es wurde eine vergleichende Korrelationsanalyse der GU- und LBM-Änderung bei  $n = 32$  kleinwüchsigen und  $n = 83$  adipösen Patienten durchgeführt (vgl. **Abb. 42**). Bei beiden Patientengruppen konnte eine positive Korrelation der  $\Delta$  GU und  $\Delta$  LBM verzeichnet werden. Diese war widererwarten bei der adipösen Gruppe mit einem  $r_s$  von 0,33 in Form eines Zusammenhangs mittlerer Stärke ausgeprägter als bei den kleinwüchsigen Patienten, die mit einem  $r_s$  von 0,12 lediglich eine schwach positive Korrelation vorweisen konnten.

Allerdings differierten die Spearman'schen Korrelationskoeffizienten der kleinwüchsigen Jungen und Mädchen stark voneinander. So war bei den kleinwüchsigen Jungen ( $n = 17$ ) mit einem  $r_s$  von -0,2 eine schwach negative Korrelation ersichtlich. Bei den Mädchen mit Kleinwuchs bestand kontrastierend ein stark positiver Zusammenhang ( $r_s = 0,54$ ,  $n = 15$ ). Die geschlechtsspezifische Betrachtung der adipösen Patienten erbrachte ein einheitlicheres Bild mit einer positiven

Korrelation der GU- und LBM-Änderung im ersten Interventionsintervall von mittlerer Stärke, tendenziell vertiefter bei den adipösen Jungen ( $r_s$ , Adipositas ♂ = 0,35 mit  $n = 45$  vs.  $r_s$ , Adipositas ♀ = 0,29 mit  $n = 38$ ).



**Abb. 42:** Zusammenhang zwischen der Grundumsatz- und Magermasse-Änderung (GU 2 - GU 1 und LBM 2 - LBM 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten und in den ersten 4–12 Monaten unter Lebensstilintervention der adipösen Patienten

Resümierend lag bei Kleinwuchs und Adipositas jeweils eine positive Korrelation des Ausmaßes der Änderung von GU und LBM im ersten 6- bzw. 4–12-monatigen Kontrollintervall von unterschiedlicher Intensität vor. Geschlechtsübergreifend stärker und einheitlicher war diese bei den adipösen Patienten und nicht wie anhand der oben erwähnten Einzelanalysen ( $\Delta$  GU und  $\Delta$  LBM) vermutet bei Kleinwuchs.

Dennoch konnte tendenziell konstatiert werden: Mit zunehmendem Ausmaß des LBM-Anstieges lag meist auch ein größerer Umfang des GU-Zuwachses vor, insbesondere bei Adipositas.

#### ***Zusammenführung der Patientengruppen bzgl. der Änderung von GU und Körperzusammensetzung im 12- bzw. 38-monatigen Beobachtungsintervall***

- *Erstes Intervall (nach 6 bzw. 4–12 Monaten unter rhGH bzw. LI):* Es lagen patientengruppenübergreifend die gleichen Änderungen vor: Die KH und LBM stiegen an, der BMI und die FM reduzierten sich. Der GU nahm zu, evtl. im Rahmen des rhGH-Effektes bzw. des LI-Erfolges (vgl. zusammenfassend Kap. 3.1, 3.2.3 und 3.3.3, siehe zudem Kap. 4.3.3).
- *Zweites Intervall (nach 12 bzw. 12–38 Monaten unter rhGH bzw. LI):* Bei Kleinwuchs zeigte sich evtl. erneut der rhGH-Einfluss in einer Zunahme von KH, LBM und GU bei Reduktion der FM. Bei Adipositas jedoch fiel der GU bei Anstieg von BMI und FM als Indiz einer erfolglosen LI (vgl. zusammenfassend Kap. 3.1, 3.2.3 und 3.3.3, siehe zudem Kap. 4.3.3).

## 3.4 Gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen

Nach erfolgter Analyse des GU und seiner Determinanten vor und im Verlauf der rhGH-Therapie bzw. LI ist den in Kap. 1.5.1 skizzierten Flowcharts der kleinwüchsigen und adipösen Patienten eine weiterführende, vertiefende Auswertung der gruppenspezifischen Daten zu entnehmen. Diese sollte in den folgenden Kapiteln 3.4 und 3.5 durch eine fokussierte Betrachtung des basalen GU hinsichtlich spezieller Charakteristika der jeweiligen Patientengruppe wie u.a. deren Krankheitsbild und deren Interventionsart erfolgen.

### 3.4.1 Kleinwuchs

Die Ergebnisse der Kleinwuchs-spezifischen Zusatzuntersuchungen der UTS-Patientenuntergruppe sind Kap. 3.5 zu entnehmen.

Die Überprüfung, inwiefern der basale GU ein Indikator war, der den Schweregrad des WH-Mangels der GHD- und pGHD-Patienten anzeigte, wird im Folgenden ausgeführt. Dabei sollte die Schwere des WH-Mangel erstens über das errechnete SR (Grad des Wachstumsansprechens) im ersten rhGH-Therapiejahr sowie zweitens über den max. basalen WH-Spiegel in Beziehung mit dem gemessenen GU gesetzt werden.

#### **3.4.1.1 Zusammenhang zwischen dem Grundumsatz und dem Schweregrad des WH-Mangels**

#### ***Zusammenhang zwischen der Grundumsatz-Änderung (GU 3 - GU 1) und dem Grad des Wachstumsansprechens im ersten Therapiejahr unter rhGH***

Die Ausprägung des WH-Mangels konnte über den Grad des Wachstumsansprechens auf rhGH erfasst werden (je schwerer, desto stärker das Ansprechen, vgl. Kap. 1.5 und 2.7.4). Die als „index of responsiveness“ deklarierten, individuellen SR wurden hierbei für GHD- und pGHD-Patienten mit ursächlich idiopathischem

WH-Mangel gemäß der in Kap. 2.7.4 aufgeführten Vorgehensweise berechnet. Von Interesse war, ob ein gutes rhGH-Ansprechen in dem ersten Therapiejahr, ersichtlich anhand eines SR im Bereich von  $>+1,00$ , auch mit einer größeren Zunahme des GU in diesem Beobachtungsintervall ( $GU\ 3 - GU\ 1$ ) einherging. Um dies beurteilen zu können, wurde für die in Kap. 2.7.4 genannten SR-Bereiche die jeweilige mediane GU-Zunahme in den ersten 12 Monaten unter rhGH berechnet. Die Ergebnisse sind grafisch in **Abb. 43** dargestellt.

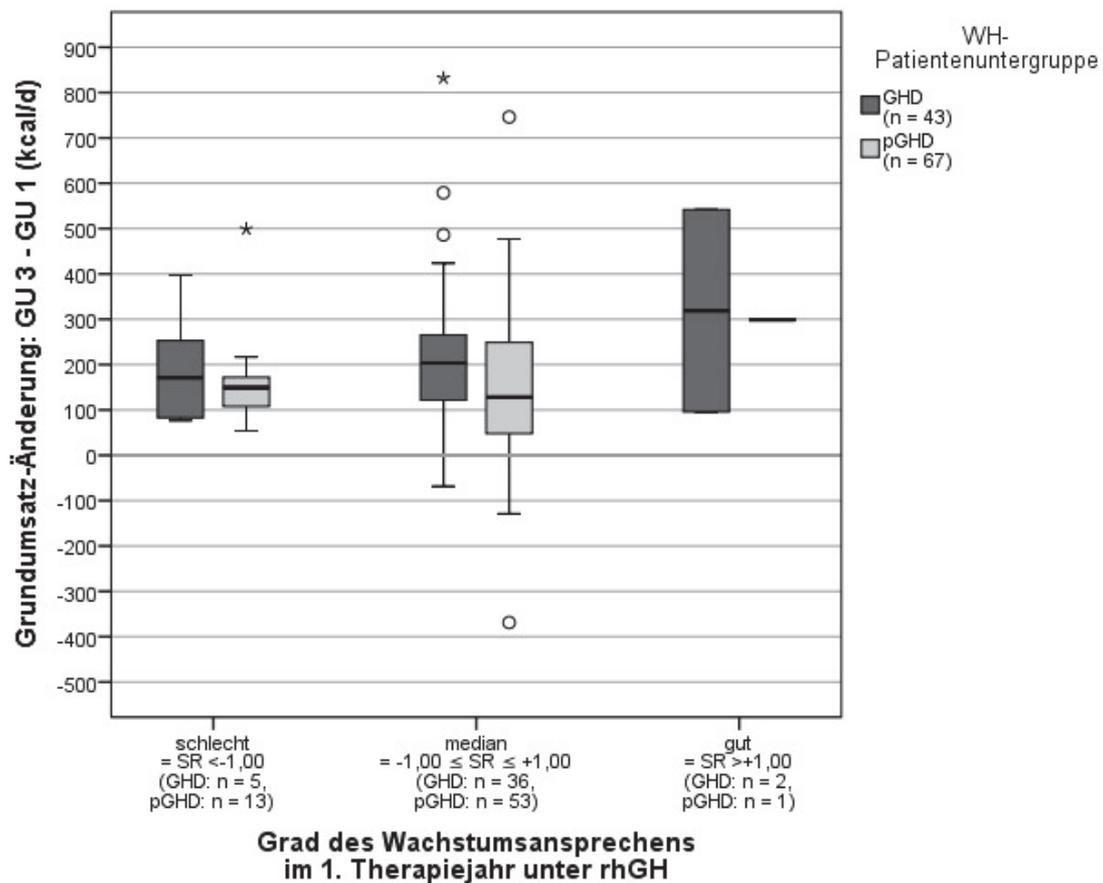
Für alle GHD- und pGHD-Patienten ( $n = 110$ ), die ein gutes Wachstumsansprechen mit einem SR von  $>+1,00$  aufwiesen ( $n = 3$ ), zeigte sich geschlechtsübergreifend eine mediane GU-Zunahme von 299 kcal/d. Um nahezu die Hälfte und somit deutlich geringer fiel diese bei einem medianen bzw. schlechten rhGH-Ansprechen aus mit jeweils im Median 145 kcal/d ( $-1,00 \leq SR \leq +1,00$ ,  $n = 89$ ) bzw. 152 kcal/d ( $SR < -1,00$ ,  $n = 18$ ). Anzumerken ist, dass sich diese beiden Gruppen letztlich kaum in der Höhe der GU-Änderung unterschieden. Dennoch war in allen 3 Graden des Therapieansprechens stets eine Zunahme des GU zu verzeichnen.

Bei alleiniger Analyse der GU-Änderung der  $n = 43$  GHD-Patienten unter der einjährigen rhGH-Therapie zeigte sich ebenfalls in allen Bereichen ein GU-Anstieg. Dieser war im Median mit steigendem Grad des Wachstumsansprechens auch stärker ausgeprägt: 171 kcal/d bei schlechtem ( $SR < -1,00$ ,  $n = 5$ ), 204 kcal/d bei medianem ( $-1,00 \leq SR \leq +1,00$ ,  $n = 36$ ) und 319 kcal/d bei gutem Wachstumsansprechen ( $SR > +1,00$ ,  $n = 2$ ). Innerhalb der WH-Untergruppe der pGHD-Patienten ( $n = 64$ ) ließ sich eine solch deutliche Rangfolge nicht ausmachen. Es wurde dabei ebenfalls die höchste GU-Zunahme in der Gruppe mit dem besten Therapieansprechen erfasst (mediane GU-Zunahme: 299 kcal/d bei einem  $SR > +1,00$ ,  $n = 1$ ). Hierbei muss jedoch auf die sehr geringe Fallzahl verwiesen werden. Die beiden anderen Bereiche des rhGH-Ansprechens unterschieden sich bei den pGHD-Patienten kaum in ihrer medianen GU-Steigerung: 128 kcal/d ( $-1,00 \leq SR \leq +1,00$ ,  $n = 53$ ) und 149 kcal/d ( $SR < -1,00$ ,  $n = 13$ ). Tendentiell war diese sogar etwas umfassender in der Gruppe des schlechten Wachstumsansprechens.

Insgesamt war der mediane GU-Anstieg in allen Graden des Wachstumsansprechens bei den GHD-Patienten größer als bei den pGHD-Patienten.

Zusammenfassend ließ sich konstatieren: Je besser das Wachstumsansprechen auf rhGH im ersten Jahr war, d.h. je eher ein SR von  $>+1,00$  vorlag und somit je schwerwiegender der WH-Mangel war, desto größer war der gleichzeitig stattgefundene GU-Zuwachs in diesem Zeitintervall. Diese Beobachtung war bei der Patientenuntergruppe mit GHD stärker ausgeprägt als bei den pGHD-Patienten.

Rückblickend konnte folglich über die Größe der beobachteten GU-Zunahme im ersten rhGH-Therapiejahr auf den vor Behandlungsbeginn vorgelegenen Schweregrad des WH-Mangels geschlossen werden, wenn dieser über den Grad des rhGH-Ansprechens im ersten Jahr (repräsentiert mittels SR) quantifiziert wurde.



**Abb. 43:** Grundumsatz-Änderung (GU 3 - GU 1) in Abhängigkeit von dem Grad des Wachstumsansprechens im ersten Therapiejahr unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen Patienten aus der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe. Grad des Wachstumsansprechens ermittelt über Studentized Residuals (SR) nach Ranke et al. (1999) [190] für GHD- und pGHD-Patienten mit idiopathischem WH-Mangel.

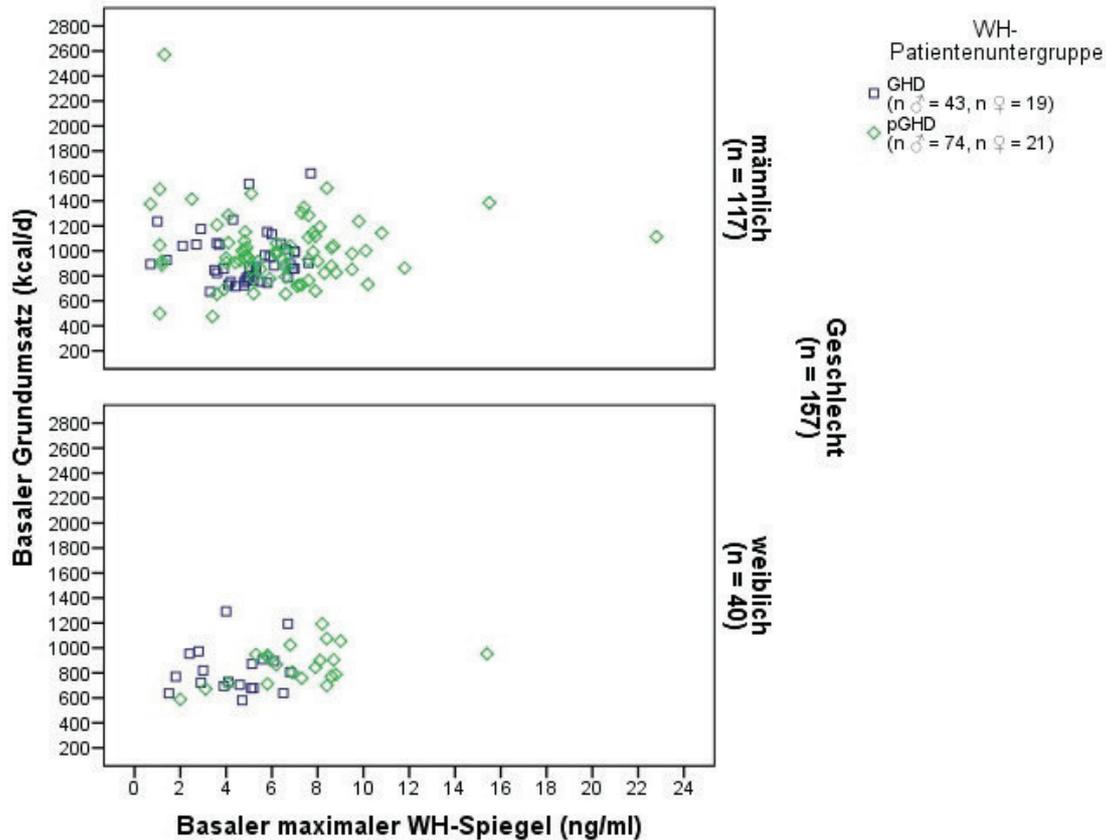
#### **Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen max. WH-Spiegel**

Um abschließend bewerten zu können, ob anhand des gemessenen GU-Wertes auf die Schwere des WH-Mangels geschlossen werden konnte, musste in der vertiefenden statistischen Analyse auch die laborchemische Diagnostik berücksichtigt werden. So standen pathologisch niedrige WH-Laborwerte für einen WH-Mangel (vgl. Kap. 1.3.1.4) - je niedriger diese, desto ausgeprägter der Schweregrad eines solchen. Rückwirkend stellte sich die Frage: Zeigte sich ein aus laborchemischer Sicht ausgeprägter WH-Mangel anhand eines geringeren basalen GU und war somit der basale GU auch hierüber ein Indikator für den Schweregrad eines WH-Mangels?

Die bivariate Korrelationsanalyse setzte den basalen GU mit dem basalen maximalen WH-Spiegel in Verbindung (höherer Wert entweder aus Arginin-Stimulationstest oder nächtlicher WH-Spontansekretion). Die Ergebnisse werden nachfolgend anhand des  $r_s$  und der Scatterplots dargelegt (vgl. **Abb. 44**).

Es ergab sich geschlechtsunabhängig in beiden Patientengruppen ( $n = 157$ ) ein  $r_s$  von 0,12, was eine schwach positive Korrelation anzeigte. Bei den männlichen GHD- und pGHD-Patienten ( $n = 117$ ) war der  $r_s$  mit 0,04 tendenziell gegen Null gehend und deutlich schwächer positiv als derjenige der weiblichen Patientinnen dieser Untergruppen ( $n = 40$ ), die über eine positive Korrelation mittlerer Stärke ( $r_s \text{ ♀} = 0,37$ ) verfügten.

In der untergruppenspezifischen Betrachtung konnte bei den GHD-Patienten ( $n = 62$ ) mit einem  $r_s$  von 0,12 eine schwach positive Abhängigkeit der beiden genannten Parameter voneinander eruiert werden. Diese gestaltete sich jedoch doppelt so hoch als bei den pGHD-Patienten ( $n = 95$ ) mit einem  $r_s$  von 0,06.



**Abb. 44:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen maximalen WH-Spiegel der kleinwüchsigen Patienten aus der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe

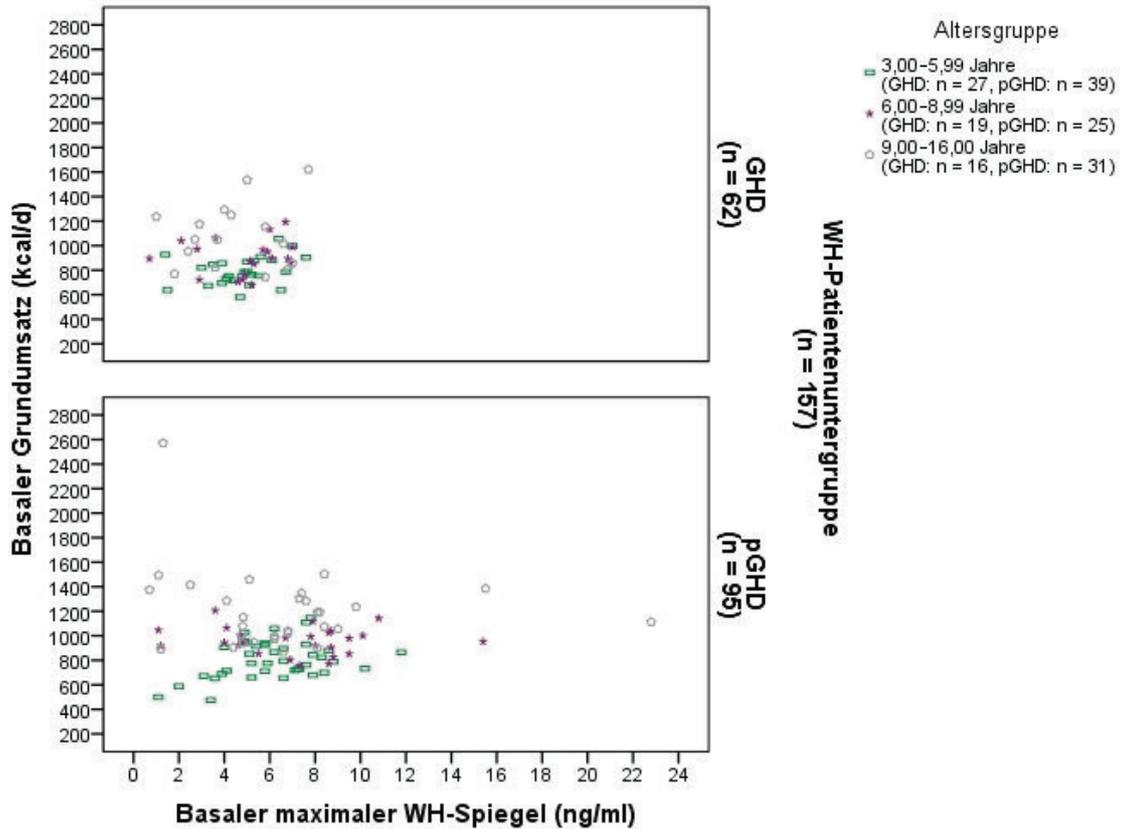
Um das Alter als möglichen Konfounder dieser statistischen Analyse zu berücksichtigen, wurden drei Altersgruppen von jeweils ähnlicher Fallzahl gebildet: Gruppe 1: 3,00–5,99 Jahre (n = 66), Gruppe 2: 6,00–8,99 Jahre (n = 44) und Gruppe 3: 9,00–16,00 Jahre (n = 47). Für jede dieser Altersgruppen erfolgte eine erneute Korrelationsanalyse. Die dazugehörigen Scatterplots sind **Abb. 45** zu entnehmen.

Es zeigte sich patientenuntergruppenübergreifend in jeder der drei Altersgruppen eine positive Korrelation des basalen GU mit dem basalen maximalen WH-Spiegel. Diese war jedoch mit einem  $r_s$  von 0,33 in der jüngsten Altersgruppe (n = 66) in Form einer stark positiven Korrelation am deutlichsten ausgeprägt. In den Altersgruppen 2 und 3 waren die Korrelationskoeffizienten nach Spearman nahezu

### 3 ERGEBNISSE

identisch und wiesen jeweils keinen Zusammenhang auf (vgl. Gruppe 2 (n = 44):  $r_s = 0,02$  und Gruppe 3 (n = 47):  $r_s = 0,03$ ).

Folglich war das Alter in der mittleren und ältesten Altersgruppe als Konfounder zu vernachlässigen.



**Abb. 45:** Zusammenhang zwischen dem basalen Grundumsatz und dem basalen maximalen WH-Spiegel der kleinwüchsigen Patienten aus der GHD- und pGHD-Patientenuntergruppe in Abhängigkeit von dem Alter

Resümierend lag mehrheitlich ein leicht positiver Zusammenhang des basalen GU mit dem basalen max. WH-Spiegel vor, so dass konstatiert werden konnte: Je geringer der basale max. WH-Spiegel war und somit je ausgeprägter der Schweregrad des WH-Mangels war, desto eher bestand die Tendenz zu einem ebenso niedrigen basalen GU, insbesondere bei GHD.

Somit konnten nach sorgfältiger Analyse folgende Punkte bzgl. der gruppenspezifischen Zusatzuntersuchung der kleinwüchsigen Patienten (GHD und pGHD) festgehalten werden:

Je höher der Schweregrad des WH-Mangels,

- d.h. je besser das Wachstumsansprechen im ersten rhGH-Therapiejahr war (am deutlichsten bei einem SR von  $>+1,00$ ), desto größer war die in diesem Zeitintervall beobachtete GU-Zunahme.
- d.h. je kleiner der basale maximale WH-Spiegel im Arginin-Stimulationstest oder der nächtlichen WH-Spontansekretion war, desto kleiner war der basale GU (positive Korrelation). Dies galt jedoch nur für die Altersgruppe 1: 3,00–5,99 Jahre.

Die Gesamtfragestellung, ob der GU ein den Schweregrad des WH-Mangels anzeigender Indikator war, konnte abschließend bejaht werden bei einer Quantifizierung der Ausprägung des WH-Mangels über die o.g. zwei Parameter.

#### 3.4.2 Adipositas

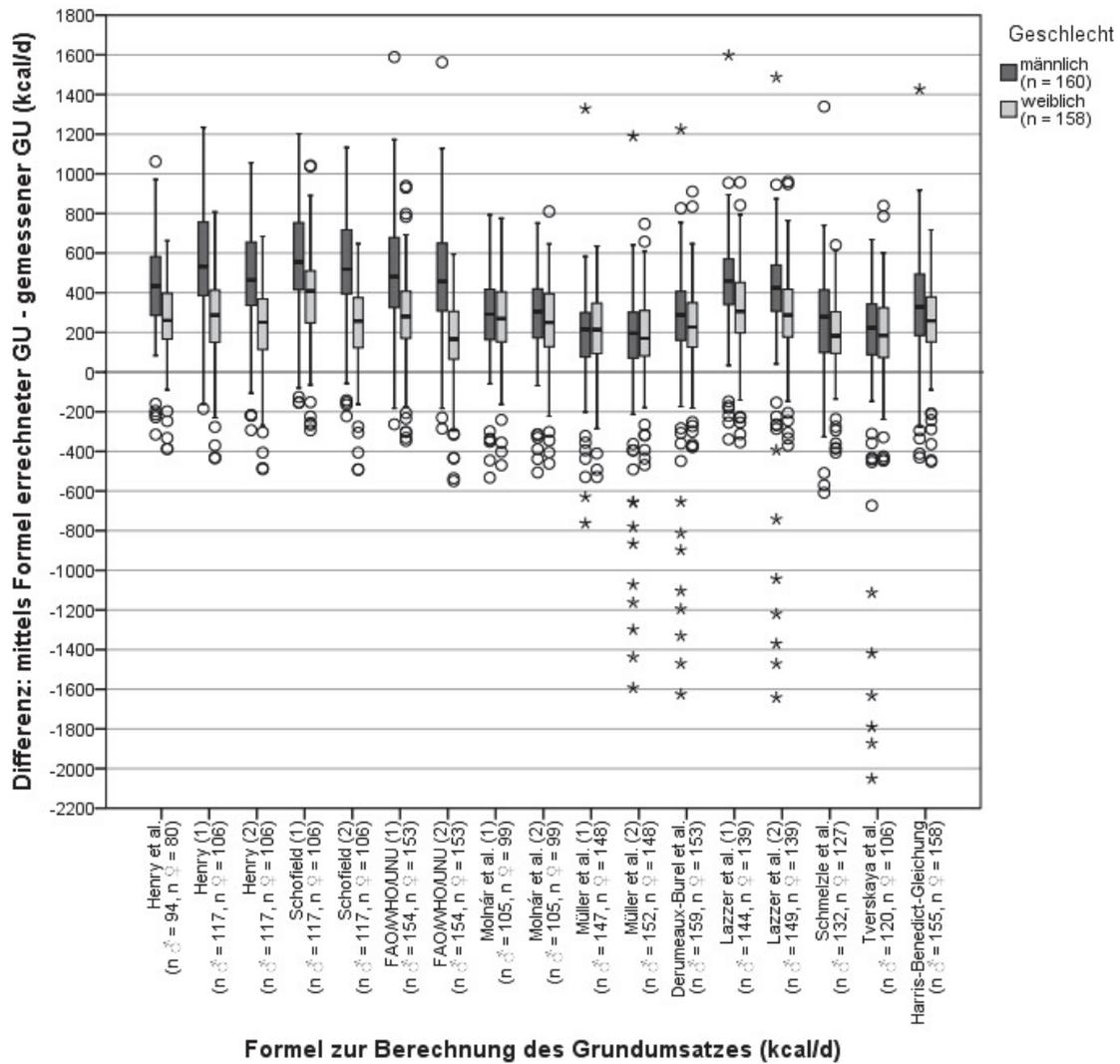
Nachfolgend werden die Ergebnisse der sehr praxisnahen Adipositas-spezifischen Zusatzuntersuchungen dargelegt. Hierzu zählte erstens die Ermittlung einer dem „wahren“, gemessenen GU am nächsten reichenden Formel und zweitens das Erstellen von geschlechtsspezifischen und altersabhängigen Perzentilenkurven des GU. Angemerkt werden sollte, dass bei diesen Untersuchungen stets die vor Beginn der LI erhobenen basalen Parameter zur Anwendung kamen.

##### 3.4.2.1 *Ermittlung des Grundumsatzes mittels Formeln - Auswahl der am besten geeigneten Formel*

Die Auswahl der am besten geeigneten GU-Formel erfolgte aus einer Formelsammlung der in Kap. 2.7.4 erwähnten Veröffentlichung von Hofsteenge et al. von 2010 [106] (vgl. *Tabelle 8*). Vor Aufstellen des Auswahlalgorithmus (vgl. Kap. 2.7.4) wurde die Ermittlung der am besten geeigneten Formel zunächst anhand der Differenzen (absolute Abweichungen) aus errechnetem und gemessenem GU überprüft.

##### *A) Absolute Abweichung des mittels Formel errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen Patienten*

Für jeden adipösen Patienten wurde zur Auswahl der am besten geeigneten Formel die absolute Abweichung seines errechneten von seinem gemessenen GU ermittelt (Differenz). Anschließend wurde pro Formel und pro Geschlecht der Median aller Differenzen gebildet. Diejenige Formel mit der niedrigsten, medianen absoluten Abweichung galt als die am besten geeignete Formel. Für jedes Geschlecht wurden zwei beste Formeln ausgewählt (1. basierend auf KH-KG und 2. auf FFM-FM). Diese Vorgehensweise über die Bildung von Differenzen stellte den Bezug zu dem gemessenen, „wahren“ GU-Grundwert gut dar, da die Differenzen große Ähnlichkeiten zu diesem aufwiesen. In **Abb. 46** ist für jede der 17 Formeln geschlechtsspezifisch die resultierende absolute Abweichung (Differenz) der adipösen Patienten mittels Boxplot-Analyse dargestellt.



**Abb. 46:** Absolute Abweichung (Differenz) des mittels Formel errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen Patienten  
 Formeln mit der Basis: **KH-KG:**  
 Henry et al., Henry (1), Henry (2), Schofield (1), Schofield (2), FAO/WHO/UNU (1), FAO/WHO/UNU (2), Molnár et al. (1), Molnár et al. (2), Müller et al. (1), Lazzer et al. (1), Schmelzle et al., Harris-Benedict-Gleichung.  
 Formeln mit der Basis: **FFM-FM:**  
 Müller et al. (2), Derumeaux-Burel et al., Lazzer et al. (2), Tverskaya et al..

Den geringsten Medianwert der Differenzen wies bei den adipösen männlichen Patienten unter den auf **KH-KG** basierenden Formeln die am besten geeignete Formel nach **Müller et al. (1)** auf (Median: 216 kcal/d, IQR: 73–300 kcal/d, Min.: -763 kcal/d, Max.: 1328 kcal/d, n = 147). Die beste Formel bei den adipösen Mädchen war die **FAO/WHO/UNU (2)**-Formel (Basis: KH-KG) mit der kleinsten medianen Abweichung von 166 kcal/d (IQR: 65–306 kcal/d, Min.: -550 kcal/d, Max.: 594, n = 153). Bei der Auswahl der besten Formel basierend auf **FFM-FM** ergab sich unter den Jungen mit Adipositas die geringste mediane Differenz mit 196 kcal/d (IQR: 70–302 kcal/d, Min.: -1593 kcal/d, Max.: 1189 kcal/d, n = 152) in der besten Formel nach **Müller et al. (2)**. Bei den adipösen Mädchen konnte ebenso die **Müller et al. (2)**-Formel als die beste Formel (Basis: FFM-FM) mit einer kleinen, medianen Abweichung von 170 kcal/d eruiert werden (IQR: 81–310 kcal/d, Min.: 469 kcal/d, Max.: 747 kcal/d, n = 148). Im Geschlechtervergleich war die mediane absolute Abweichung bei den adipösen Mädchen oft geringer.

Zusammenfassend konnten stets positive mediane absolute Abweichungen aller Formeln festgestellt werden. Überblickend zeigte sich bei alleiniger Auswahl anhand des kleinsten Medians aller Differenzen bei den adipösen Jungen die **FFM-FM-Formel (Müller et al. (2))** geeigneter als diejenige mit der Basis: KH-KG. Bei den adipösen Mädchen konnte gegenteilig die Formel mit der Basis: **KH-KG (FAO/WHO/UNU (2))** bessere Ergebnisse aufweisen als die beste FFM-FM-Formel. Die Beobachtung der mittels Harris-Benedict-Gleichung errechneten, höheren GU-Werten bestätigte sich, wurde jedoch durch einige Formeln übertroffen.

Diese erste Auswahl der besten Formel über die kleinste, mediane Differenz brachte den Nachteil mit sich, die Streuung sowie Ausreißer nicht zu berücksichtigen und darf strenggenommen nur bei NV angewandt werden. Da diese nicht vorlag und die Streuung deutlich ausgeprägt war, bestand die Gefahr fälschlicherweise eine Formel als die beste auszuwählen, die zwar eine kleine mediane Abweichung besitzt, jedoch eine erheblich große Streuung und viele Ausreißer. Für eine validere Auswahl der besten Formel wurde diese erste Methode um einen präziseren Auswahlalgorithmus (vgl. Kap. 2.7.4) erweitert, der auch die Streuung sowie Ausreißer berücksichtigte.

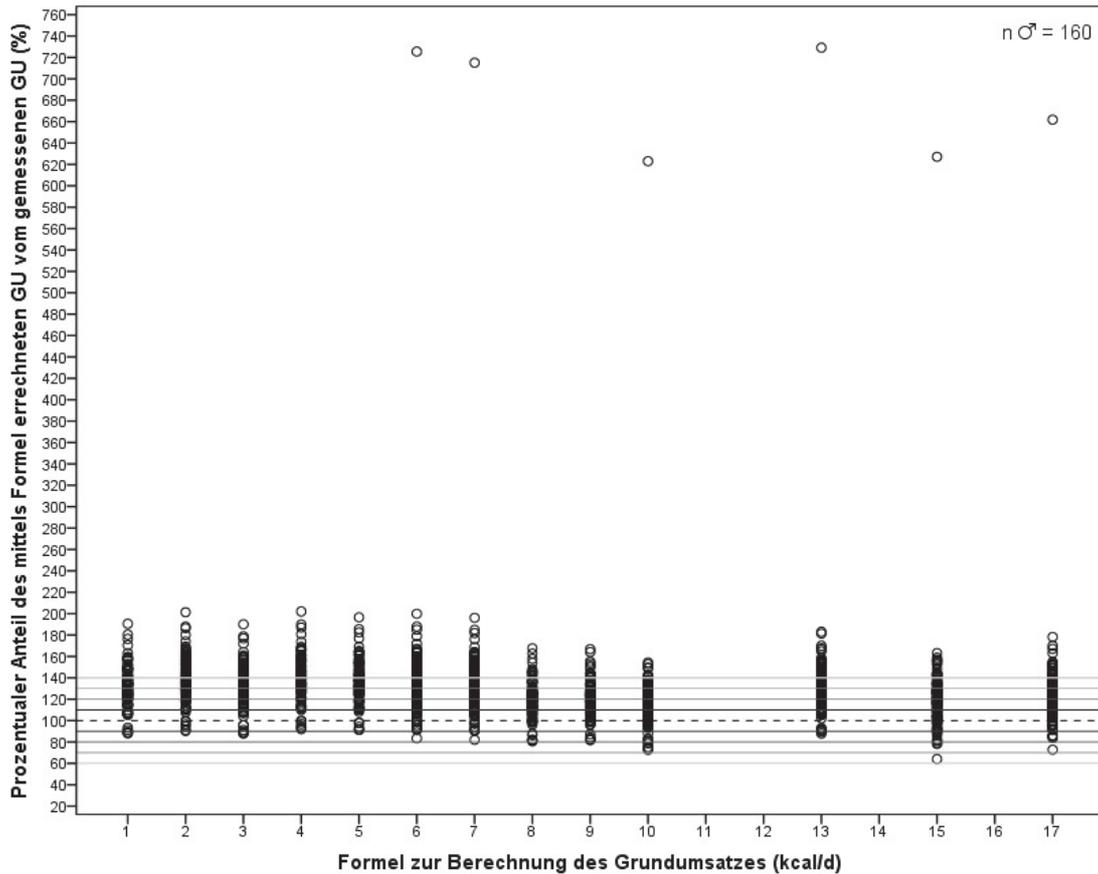
#### ***B) Auswahlalgorithmus***

Der Auswahlalgorithmus vereinte die Auswahl der besten Formel anhand der erwähnten Methode der absoluten Abweichung mit einer vorgeschalteten neuen Methode der prozentualen Abweichung des errechneten vom gemessenen GU miteinander. Eine Angabe der GU-Abweichung in Prozent eignete sich v.a. bei vorliegendem inhomogenen Patientenkollektiv (wie hier z.B.: unterschiedliche Altersgruppen pro Formel) und bei fehlender NV sehr gut. Der Vorteil bestand darin, dass weitreichende Streuungen sowie Ausreißer besser berücksichtigt wurden. Letztlich konnte eine NV hergestellt werden, die es erlaubte den letzten Schritt der Formel-Auswahl mithilfe der absoluten Abweichung und deren Vorteil der Ähnlichkeit zum Grundwert zu tätigen. Somit konnte valide und zuverlässig die am besten geeignete Formel ausgewählt werden.

Der exakte Ablauf des Auswahlalgorithmus ist in Kap. 2.7.4 beschrieben und in **Abb. 12** grafisch untermauert.

#### ***Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf Körperhöhe und Körpergewicht (KH-KG) bei adipösen Jungen und Mädchen***

Die nachfolgende **Abb. 47** liefert einen Überblick über die prozentuale Abweichung, die dem prozentualen Anteil des mittels Formel errechneten vom gemessenen GU entspricht, für jede der 13 Formeln basierend auf **KH-KG** der **adipösen Jungen**. Diese deutete aufgrund einer vergleichsweise geringen Streuung und einer Verdichtung innerhalb des sehr guten Prozentbereiches 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) auf die am besten geeignete Formel nach Müller et al. (1) (Nr. 10) hin.



**Abb. 47:** Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: **KH-KG**) errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen männlichen Patienten

Formelbezeichnung (Basis: **KH-KG**):

1: Henry et al., 2: Henry (1), 3: Henry (2), 4: Schofield (1), 5: Schofield (2), 6: FAO/WHO/UNU (1), 7: FAO/WHO/UNU (2), 8: Molnár et al. (1), 9: Molnár et al. (2), 10: Müller et al. (1), 13: Lazzer et al. (1), 15: Schmelzle et al., 17: Harris-Benedict-Gleichung.

Formelbezeichnung (Basis: **FFM-FM**):

11: Müller et al. (2), 12: Derumeaux-Burel et al., 14: Lazzer et al. (2), 16: Tverskaya et al..

Fallzahl pro Formel vgl. **Abb. 46**.

Linienbeschriftung:

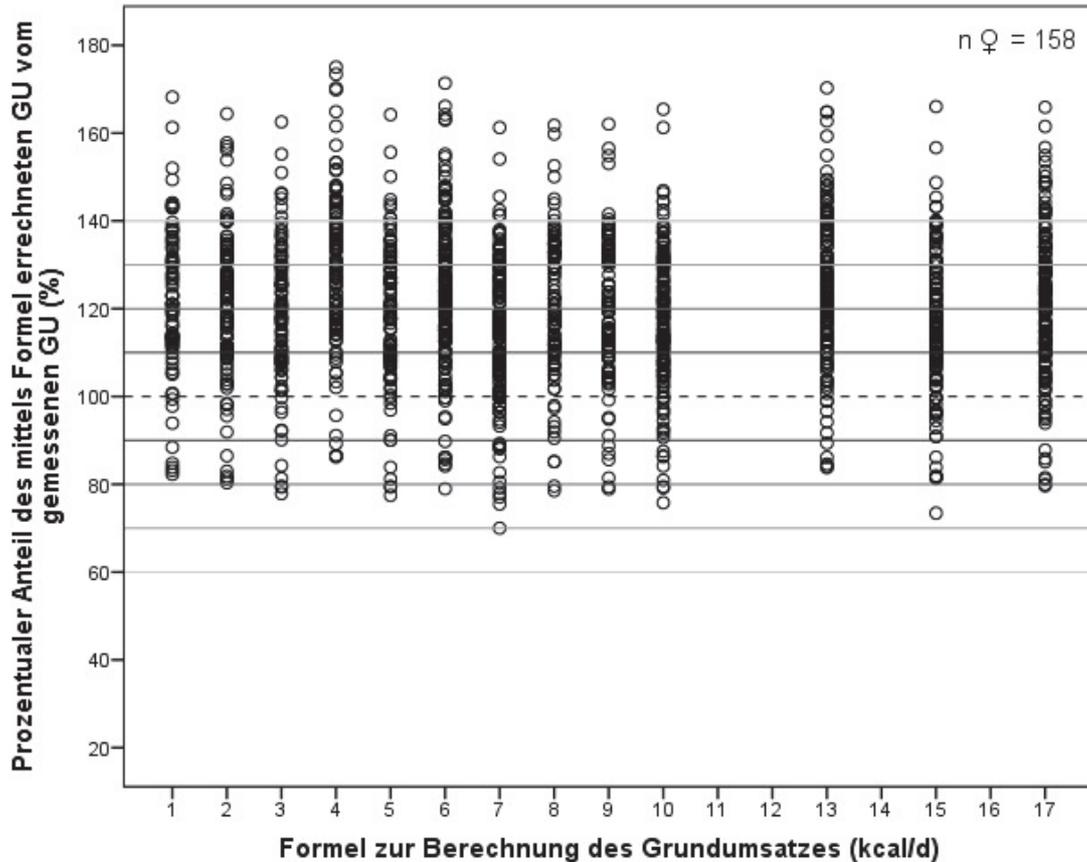
- \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 60%–140% ( $\pm 40\%$ ) vom gemessenen GU
- \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 70%–130% ( $\pm 30\%$ ) vom gemessenen GU
- \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 80%–120% ( $\pm 20\%$ ) vom gemessenen GU
- \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) vom gemessenen GU.

Um dies mittels mathematischen Berechnungen belegen zu können, wurde der Auswahlalgorithmus angewendet. Die detaillierte Vorgehensweise ist in Kap. 9.2.1 am Beispiel der adipösen Jungen sowohl für die Basis: KH-KG als auch für die weiter unten beschriebene Auswahl der FFM-FM-Formeln aufgezeichnet. Die im jeweiligen Kriterium ausselektionierten Formeln sind grau unterlegt. Die beste

Formel nach Anwendung des letzten 5. Kriteriums ist in vergrößerter Schrift hervorgehoben. Analog erfolgte das Vorgehen bei den adipösen Mädchen für ihre beste KH-KG- und FFM-FM-Formel.

Bei Jungen mit Adipositas bestätigte das Ergebnis des Auswahlalgorithmus die genannte Vermutung: Die am besten geeignete KH-KG-Formel lautete bei den adipösen Jungen **Müller et al. (1)** mit dem kleinsten MW der absoluten Abweichung des errechneten vom gemessenen GU von 183 kcal/d (n = 147). Die Formel nach Schmelzle et al. stellte die nächstbeste Formel dar. Formeln mit einer starken Unterschätzung im Bereich <60% ergaben sich keine. Im Prozentbereich der starken Überschätzung >140% war die Formel nach Schofield (1) mit einem sehr großen Patientenanteil von 45% deutlich vertreten. Diese wurde zudem im 1. Kriterium als erste Formel ausselektioniert, so dass sie als die am wenigsten geeignete Formel bezeichnet werden konnte.

Bei den **adipösen Mädchen** zeigte die Übersicht der prozentualen Anteile des errechneten vom gemessenen GU aus **Abb. 48** in allen KH-KG-Formeln einen ähnlichen Umfang der Wertestreuung auf. Die beiden Formeln nach FAO/WHO/UNU (2) (Nr. 7) und nach Schmelzle et al. (Nr. 15) verfügten über eine um die 100%-Marke relativ ausgeglichene Streuung und über die größte Verdichtung der Punktwolke innerhalb des Prozentbereiches mit einer sehr guten Vorhersage von  $\pm 10\%$ .



**Abb. 48:** Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: **KH-KG**) errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen weiblichen Patienten  
 Formelbezeichnung (Basis: **KH-KG**):  
 1: Henry et al., 2: Henry (1), 3: Henry (2), 4: Schofield (1), 5: Schofield (2), 6: FAO/WHO/UNU (1), 7: FAO/WHO/UNU (2), 8: Molnár et al. (1), 9: Molnár et al. (2), 10: Müller et al. (1), 13: Lazzar et al. (1), 15: Schmelzle et al., 17: Harris-Benedict-Gleichung.  
 Formelbezeichnung (Basis: **FFM-FM**):  
 11: Müller et al. (2), 12: Derumeaux-Burel et al., 14: Lazzar et al. (2), 16: Tverskaya et al..  
 Fallzahl pro Formel vgl. **Abb. 46**.  
 Linienbeschriftung:  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 60%–140% ( $\pm 40\%$ ) vom gemessenen GU  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 70%–130% ( $\pm 30\%$ ) vom gemessenen GU  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 80%–120% ( $\pm 20\%$ ) vom gemessenen GU  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) vom gemessenen GU.

Nach Durchlauf des Auswahlalgorithmus konnte sich bei den adipösen Mädchen verifizieren lassen, dass diese beiden genannten Formeln die geeignetsten Formeln waren. Die beste unter ihnen war jedoch die KH-KG-Formel nach **FAO/WHO/UNU (2)** mit der kleineren, mittleren absoluten Abweichung von 155 kcal/d (n = 153). Analog zu dem Ergebnis der adipösen Jungen konnte auch bei

den Mädchen mit Adipositas keine Formel mit starken unterschätzten Abweichungen im Bereich <60% festgestellt werden. Ebenso musste die Formel nach Schofield (1) als die schlechteste Formel deklariert werden, da diese einen hohen Patientenanteil von 27% im Prozentbereich >140% aufwies und als eine der ersten Formeln in Kriterium 1 bereits schon ausselektioniert wurde.

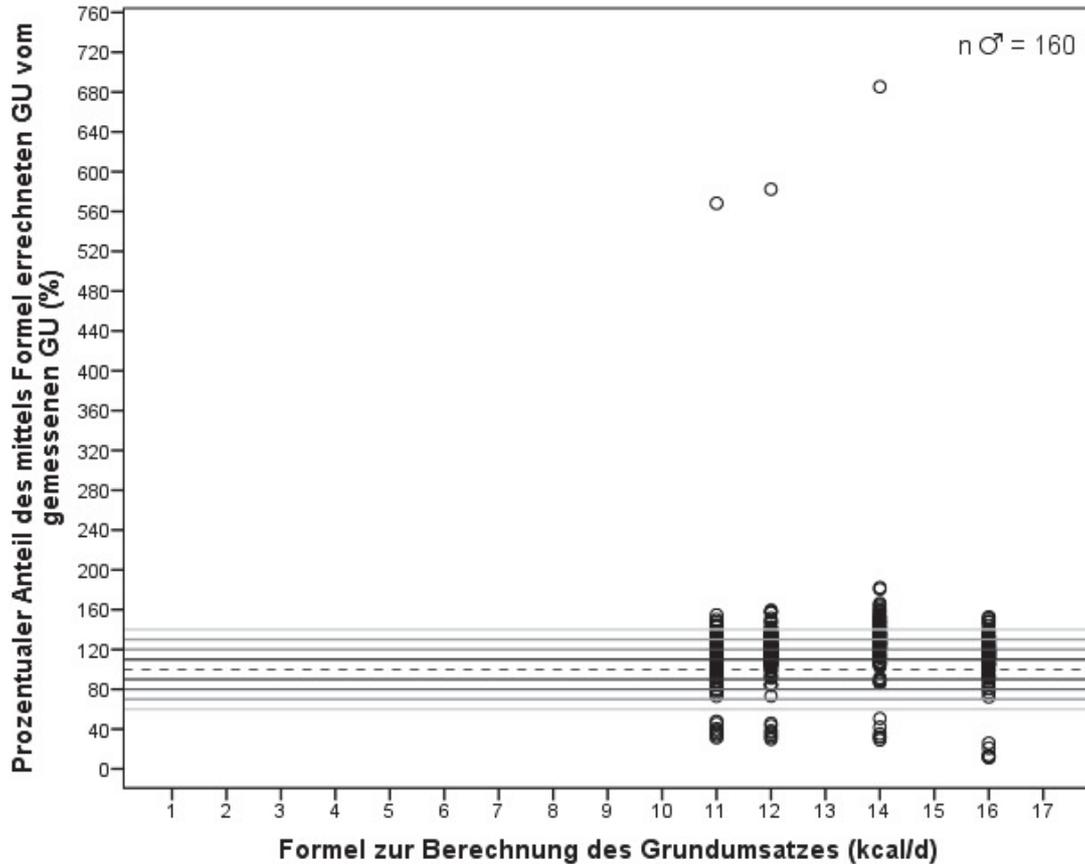
In Zusammenschau der Ergebnisse der Formeln basierend auf **KH-KG** konnte folgendes festgehalten werden:

- Die am besten geeignete Formel lautete bei den **adipösen Jungen: Müller et al. (1)** und bei den **Mädchen mit Adipositas: FAO/WHO/UNU (2)**.
- Adipöse Mädchen verfügten über eine geringere Streuung der prozentualen Abweichungen sowie über kleinere MW der absoluten Abweichungen.
- Die beste KH-KG-Formel **geschlechtsübergreifend** war die Formel nach **Müller et al. (1)** mit dem kleinsten MW der absoluten Abweichungen von 190 kcal/d, gefolgt von der Schmelzle et al. und Molnár et al. (2)-Formel.
- Die am schlechtesten geeignete Formel sowohl geschlechtsspezifisch als auch geschlechtsübergreifend war die Formel nach Schofield (1).

#### ***Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf fettfreier Masse und Fettmasse (FFM-FM) bei adipösen Jungen und Mädchen***

Mithilfe des Auswahlalgorithmus sollte in gleicher Vorgehensweise die am besten geeignete Formel mit der Basis: **FFM-FM** für jedes Geschlecht gefunden werden. Die Auswahl erfolgte unter jeweils vier verschiedenen FFM-FM-Formeln. Dies machte es notwendig den aus fünf Selektionsschritten bestehenden Algorithmus ab Kriterium 3 beginnen zu lassen. Der exakte Selektionsvorgang ist für die FFM-FM-Formel-Auswahl exemplarisch bei adipösen Jungen in Kap. 9.2.2 dargelegt.

Die prozentuale Abweichung des errechneten vom gemessenen GU eines jeden **männlichen adipösen Patienten** ist überblickend mittels Scatterplot für jede der vier Formeln mit der Basis: FFM-FM grafisch in **Abb. 49** aufgezeichnet.



**Abb. 49:** Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: **FFM-FM**) errechneten Grundumsatzes (GU) vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen männlichen Patienten

Formelbezeichnung (Basis: **FFM-FM**):  
 11: Müller et al. (2), 12: Derumeaux-Burel et al., 14: Lazzer et al. (2), 16: Tverskaya et al..

Formelbezeichnung (Basis: **KH-KG**):  
 1: Henry et al., 2: Henry (1), 3: Henry (2), 4: Schofield (1), 5: Schofield (2), 6: FAO/WHO/UNU (1), 7: FAO/WHO/UNU (2), 8: Molnár et al. (1), 9: Molnár et al. (2), 10: Müller et al. (1), 13: Lazzer et al. (1), 15: Schmelzle et al., 17: Harris-Benedict-Gleichung.

Fallzahl pro Formel vgl. **Abb. 46**.

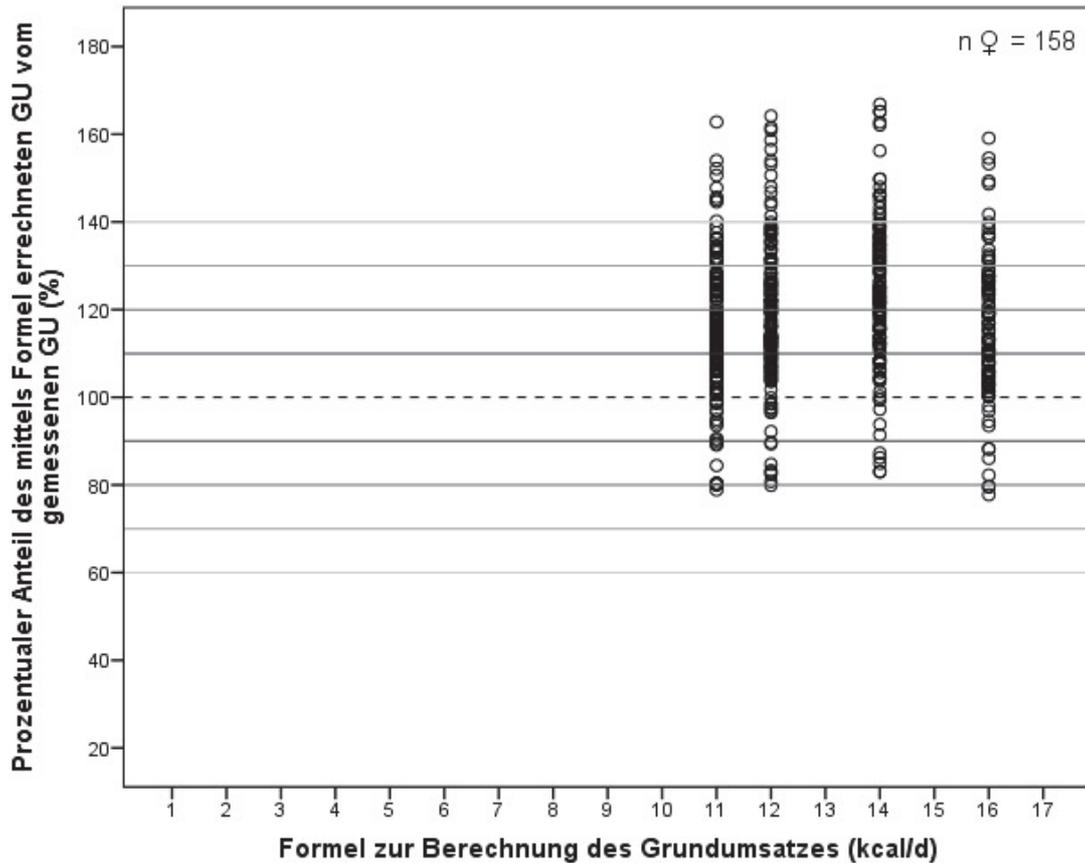
Linienbeschriftung:  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 60%–140% ( $\pm 40\%$ ) vom gemessenen GU  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 70%–130% ( $\pm 30\%$ ) vom gemessenen GU  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 80%–120% ( $\pm 20\%$ ) vom gemessenen GU  
 \_\_\_\_\_ = errechneter GU beträgt 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) vom gemessenen GU.

Bei den adipösen Jungen wurde anhand dieser Grafik ersichtlich, dass die beiden Formeln nach Müller et al. (2) (Nr. 11) und Derumeaux-Burel et al. (Nr. 12) über eine ähnlich kleine Streuung der Werte (Ausreißer ausgenommen) verfügten und

eine ebenso ähnlich dichte Werteverteilung um den Prozentbereich  $\pm 10\%$  aufwiesen. Verglichen hierzu zeigte die Formel nach Tverskaya et al. (Nr.16) eine etwas ausgedehntere Wertestreuung vor allem in Richtung niedriger prozentualer Bereiche (Ausreißer ausgenommen) auf, konnte jedoch eine höhere Wertedichtigkeit insbesondere in den entscheidenden Bereichen von  $\pm 30\%$  bis  $\pm 10\%$  vorweisen. Um die Validität dieser drei Formeln präziser ermitteln zu können, kam zur Feinanalyse der Auswahlalgorithmus zur Anwendung. Im Zuge dessen lauteten die zwei letzten besten Formeln mit dem höchsten prozentualen Patientenanteil im Prozentbereich  $\pm 10\%$ : Tverskaya et al. und Müller et al. (2). Die Formel nach Müller et al. (2) verfügte über eine geringfügig größere Anzahl der Patienten. Da aber das Kriterium 5 des kleinsten Mittelwertes der absoluten Abweichung den ausschlaggebenden Selektionsschritt darstellte und dieser bei Tverskaya et al. mit 120 kcal/d ( $n = 120$ ) etwas kleiner war als bei Müller et al. (2) (MW: 124 kcal/d,  $n = 152$ ), war bei den adipösen Jungen die FFM-FM-Formel nach **Tverskaya et al.** als die am besten geeignete Formel festzuhalten. Tendenziell kam es bei den genannten Formeln nach Tverskaya et al. und Müller et al. (2) zu einer Unterschätzung der mittels Formel errechneten GU-Werte in Richtung der prozentualen Abweichung  $< 60\%$  (in jeweils 5% der Fälle). Demgegenüber überschätzten die anderen beiden Formeln nach Lazzer et al. (2) (in 27% der Fälle) und Derumeaux-Burel et al. (in 8% der Fälle) häufiger den „wahren“, gemessenen GU. Die Lazzer et al. (2)-Formel wurde als erste Formel ausselektiert und war somit unter den auf FFM-FM-basierenden Formeln die am schlechtesten geeignete. Ein abschließender Vergleich unter den am besten geeigneten Formeln mit der Basis: KH-KG und FFM-FM bei adipösen Jungen führte zu folgendem Ergebnis: Bei der Beurteilung der Wertigkeit dieser beiden Formeln anhand des kleinsten MW der absoluten Abweichung, zeigte sich die FFM-FM-Formel nach Tverskaya et al. aufgrund ihrer größeren Genauigkeit als die besser geeignete Formel (vgl. MW<sub>Tverskaya et al.</sub>: 120 kcal/d vs. MW<sub>Müller et al. (1)</sub>: 183 kcal/d).

Bei den **Mädchen mit Adipositas** kann der **Abb. 50** entnommen werden, dass der Umfang der Wertestreuung aller vier FFM-FM-Formeln ähnlich ausgeprägt war. Besonders bei den Formeln nach Müller et al. (2) (Nr. 11) und Tverskaya et

al. (Nr. 16) konnte eine relativ ausgeglichene Übereinstimmung gefunden werden. Bei ersterer sollte jedoch auf die tendenziell dichtere Werteverteilung innerhalb des sehr guten Vorhersage-Bereichs von  $\pm 10\%$  aufmerksam gemacht werden, da dies ein Hinweis auf die bessere Eignung der Müller et al. (2)-Formel war.



**Abb. 50:** Prozentualer Anteil des mittels Formel (Basis: **FFM-FM**) errechneten Grundumsatzes (GU) vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen weiblichen Patienten  
 Formelbezeichnung (Basis: **FFM-FM**):  
 11: Müller et al. (2), 12: Derumeaux-Burel et al., 14: Lazzer et al. (2), 16: Tverskaya et al.  
 Formelbezeichnung (Basis: **KH-KG**):  
 1: Henry et al., 2: Henry (1), 3: Henry (2), 4: Schofield (1), 5: Schofield (2), 6: FAO/WHO/UNU (1), 7: FAO/WHO/UNU (2), 8: Molnár et al. (1), 9: Molnár et al. (2), 10: Müller et al. (1), 13: Lazzer et al. (1), 15: Schmelzle et al., 17: Harris-Benedict-Gleichung.  
 Fallzahl pro Formel vgl. **Abb. 46**.  
 Linienbeschriftung:  
 — = errechneter GU beträgt 60%–140% ( $\pm 40\%$ ) vom gemessenen GU  
 — = errechneter GU beträgt 70%–130% ( $\pm 30\%$ ) vom gemessenen GU  
 — = errechneter GU beträgt 80%–120% ( $\pm 20\%$ ) vom gemessenen GU  
 — = errechneter GU beträgt 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) vom gemessenen GU.

Der Auswahlalgorithmus erbrachte bei den adipösen Mädchen das gleiche Ergebnis: Die FFM-FM-Formel nach **Müller et al. (2)** war die am besten geeignete Formel. Auch hierbei kam die hohe Relevanz des letzten 5. Kriteriums zur Erscheinung, denn die Formel nach Tverskaya et al. wies einen geringfügig höheren prozentualen Patientenanteil im Prozentbereich 90%–110% auf als die Müller et al. (2)-Formel. Bei dieser jedoch konnte der kleinste MW der absoluten Abweichung des errechneten vom gemessenen GU mit 179 kcal/d ( $n = 148$ ) festgestellt werden, was sie zu der am besten geeigneten Formel machte (vgl. MW Tverskaya et al.: 186 kcal/d mit  $n = 106$ ). Formeln mit einer starken Unterschätzung des tatsächlich gemessenen GU konnten keine eruiert werden. Eine starke Überschätzung von >160% konnte bei den anderen beiden Formeln nach Lazzer et al. (2) (in 12% der Fälle) und Derumeaux-Burel et al. (in 8% der Fälle) gefunden werden. Auch hierbei musste die Lazzer et al. (2)-Formel aufgrund ihres frühzeitigen Versagens des Auswahlalgorithmus als die am schlechtesten geeignete Formel verzeichnet werden. Verglichen mit der auf KH-KG basierenden, am besten geeigneten Formel nach FAO/WHO/UNU (2) der adipösen Mädchen, ließ sich abschließend sagen, dass diese aufgrund ihrer kleineren mittleren Abweichung von 155 kcal/d besser geeignet war als die Müller et al. (2)-Formel mit der Bezugsbasis: FFM-FM (MW Müller et al. (2): 179 kcal/d).

Die Resultate der Auswahl der am besten geeigneten **FFM-FM**-Formel lauteten:

- Bei den **adipösen Jungen** war die Formel nach **Tverskaya et al.**, bei den **adipösen Mädchen** nach **Müller et al. (2)** die am besten geeignete Formel.
- Die Streuung der prozentualen Abweichungen und die mittleren, absoluten Abweichungen waren bei den adipösen Mädchen deutlich kleiner.
- **Geschlechtsübergreifend** war die beste Formel: **Müller et al. (2)** mit der kleinsten mittleren, absoluten Abweichung von 151 kcal/d, die zweit- und drittbeste Formeln waren: Tverskaya et al. und Derumeaux-Burel et al..
- Die Formel nach Lazzer et al. (2) war stets mit und ohne Differenzierung der Geschlechter die am schlechtesten geeignete Formel.

- Unter den beiden am besten geeigneten Formeln mit unterschiedlicher Bezugsbasis war bei den adipösen Jungen die Formel mit der Basis: FFM-FM etwas besser geeignet, bei den Mädchen mit Adipositas hingegen die KH-KG-Formel und insgesamt geschlechtsübergreifend die Formel basierend auf FFM-FM.

Mithilfe der nachfolgenden **Tabelle 16** können die für jede Basis (KH-KG und FFM-FM) und für jedes Geschlecht am besten geeigneten Formeln zusammenfassend überblickt werden.

**Tabelle 16:** Übersicht über die am besten geeigneten Formeln mit der Basis: **KH-KG** und **FFM-FM** für adipöse Jungen und Mädchen nach Anwendung des Auswahlalgorithmus  
*KH:* Körperhöhe, *KG:* Körpergewicht, *FFM:* fettfreie Masse, *FM:* Fettmasse, *MJ:* Megajoule, *kcal:* Kilokalorie, *d:* Tag, *F/W:* weiblich; *M:* männlich; *T:* total/beide Geschlechter, *Wt:* Weight/Körpergewicht (kg), *HTcm:* Height/Körperhöhe (cm), *HTm:* Height/Körperhöhe (m), *SEX:* Geschlecht (M = 1, W = 0), *AGE:* Alter (Jahre), *LJ.:* Lebensjahr, *MW:* Mittelwert.

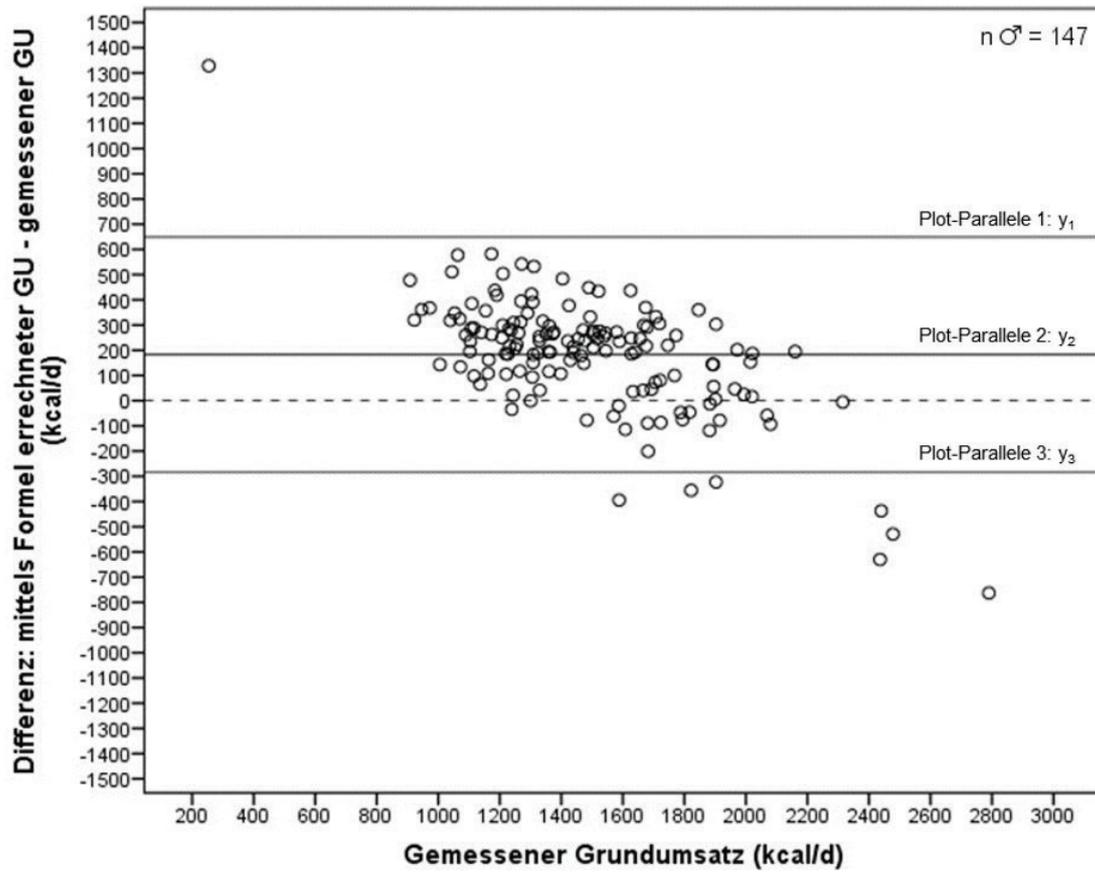
Am besten geeignete Formel	Jungen	Mädchen
<b>Basis: KH-KG</b>	<p><b>Müller et al. (1)</b> [163]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>T1</math> (MJ/d): <math>0,02606 \times Wt + 0,04129 \times HTcm + 0,311 \times SEX - 0,08369 \times AGE - 0,808</math></li> <li>▪ <math>n = 147</math></li> <li>▪ Altersgruppe: 5.–17. LJ.</li> <li>▪ Kriterium 5: MW der absoluten Abweichungen: <b>183 kcal/d</b></li> </ul>	<p><b>FAO/WHO/UNU (2)</b> [60]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>F2</math> (kcal/d): <math>7,4 \times Wt + 482 \times HTm + 217</math></li> <li>▪ <math>n = 153</math></li> <li>▪ Altersgruppe: 3.–18. LJ.</li> <li>▪ Kriterium 5: MW der absoluten Abweichungen: <b>155 kcal/d</b></li> </ul>
<b>Basis: FFM-FM</b>	<p><b>Tverskaya et al.</b> [244]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>T</math> (kcal/d): <math>775 + 28,4 \times FFM + 3,3 \times FM - 37 \times AGE + 82 \times SEX</math></li> <li>▪ <math>n = 120</math></li> <li>▪ Altersgruppe: 10.–18 LJ.</li> <li>▪ Kriterium 5: MW der absoluten Abweichungen: <b>120 kcal/d</b></li> </ul>	<p><b>Müller et al. (2)</b> [163]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>T2</math> (MJ/d): <math>0,07885 \times FFM + 0,02132 \times FM + 0,327 \times SEX + 2,694</math></li> <li>▪ <math>n = 148</math></li> <li>▪ Altersgruppe: 5.–17. LJ.</li> <li>▪ Kriterium 5: MW der absoluten Abweichungen: <b>179 kcal/d</b></li> </ul>

#### **C) Modifikation des Bland-Altman-Plots**

Nachdem geschlechtsspezifisch die am besten geeigneten Formeln für jede Basis: KH-KG und FFM-FM mithilfe des Auswahlalgorithmus ermittelt werden konnten, erfolgte die Feinanalyse jeder dieser Formeln in direkter Gegenüberstellung mit der GU-Messung. Im Zuge dieser sollte der Übereinstimmungsgrad der beiden quantitativen Methoden der GU-Ermittlung (Formel vs. Messung) mithilfe der in Kap. 2.7.4 erläuterten modifizierten Bland-Altman-Analyse und des aus ihr hervorgehenden Plots untersucht werden.

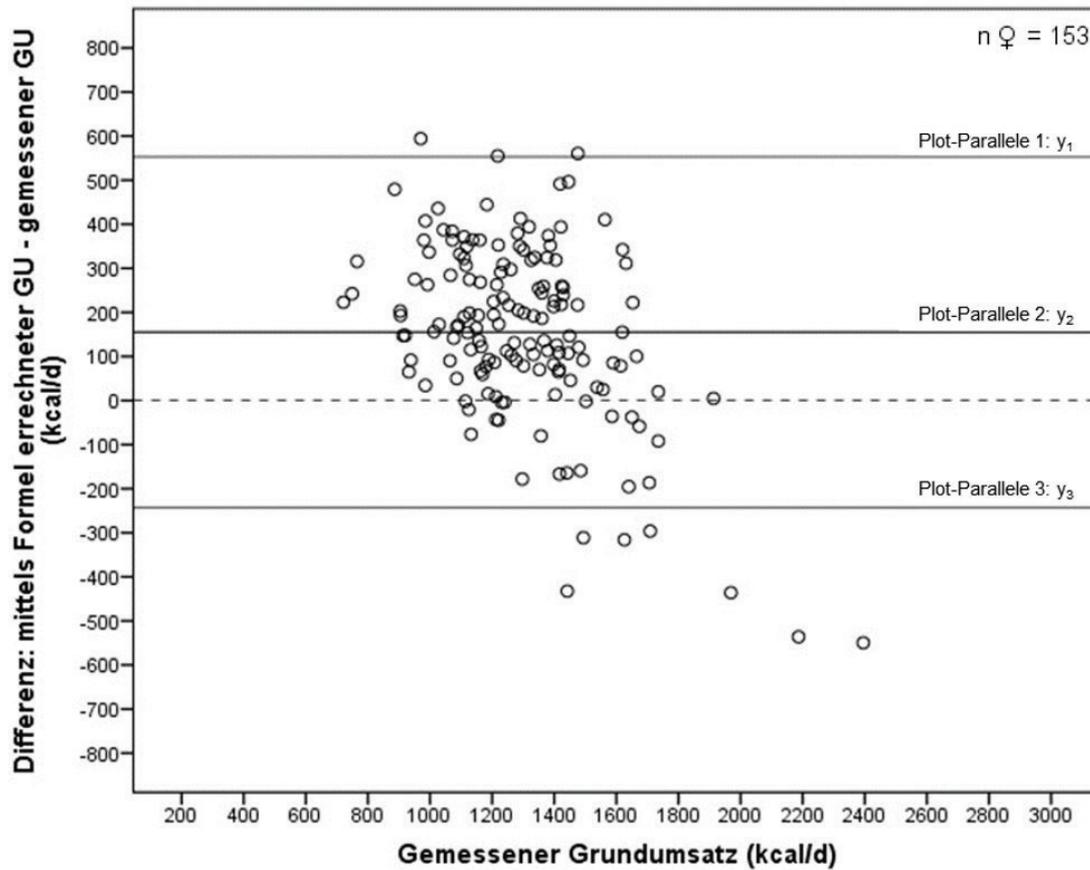
#### **Modifizierter Bland-Altman-Plot der am besten geeigneten Formel basierend auf KH-KG bei adipösen Jungen und Mädchen**

Bei den **adipösen Jungen** war die auf **KH-KG** basierende Formel nach **Müller et al. (1)** nach Anwendung des Auswahlalgorithmus die am besten geeignete Formel. Der in **Abb. 51** dargestellte modifizierte Bland-Altman-Plot illustriert die Übereinstimmungsanalyse des über diese Formel errechneten GU mit demjenigen aus der GU-Messung über ihre Differenzen ( $n = 147$ ). Bei der Analyse konnte eine akzeptable Anzahl von acht Ausreißern außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen konstatiert werden. Die Verzerrung war mit 183 kcal/d dem akzeptablen Bereich zuzuordnen. Die Übereinstimmungsgrenze lag im Positiven mit 649,48 kcal/d deutlich über der definierten Spanne, erfüllte diese jedoch im Negativen mit -283,48 kcal/d. Das bedeutete, dass die Berechnung des GU über die Formel nach Müller et al. (1) in 95% der Fälle einen GU-Wert lieferte, der bis zu 649,48 kcal/d größer bzw. bis zu 283,48 kcal/d kleiner war als der gemessene GU. Eine Abhängigkeit zwischen der Größe der Differenz und des zugeordneten gemessenen GU konnte gesehen werden: Je niedriger bzw. höher der gemessene GU war, desto eher überschätzte bzw. unterschätzte die Formel den GU. Es ließen sich mehr positive Differenzen festhalten, somit lieferte die Formel meist höhere Ergebnisse und überschätzte den „wahren“ gemessenen GU-Wert tendenziell.



**Abb. 51:** Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel **Müller et al. (1)** (Basis: **KH-KG**) bei adipösen männlichen Patienten  
 Beschriftung der Plot-Parallelen der GU-Differenz (errechnet - gemessen, kcal/d):  
 Plot-Parallele 1:  $y_1 = \text{MW der Differenz} + 1,96 \times \text{SD} = 183 + (1,96 \times 238) = \mathbf{649,48}$   
 Plot-Parallele 2:  $y_2 = \text{MW der Differenz} = \mathbf{183}$   
 Plot-Parallele 3:  $y_3 = \text{MW der Differenz} - 1,96 \times \text{SD} = 183 - (1,96 \times 238) = \mathbf{-283,48}$

Bei den **Mädchen mit Adipositas** erfolgte die modifizierte Bland-Altman-Analyse für die am besten geeignete Formel nach **FAO/WHO/UNU (2)** mit der Basis: **KH-KG**, vgl. **Abb. 52** (n = 153).



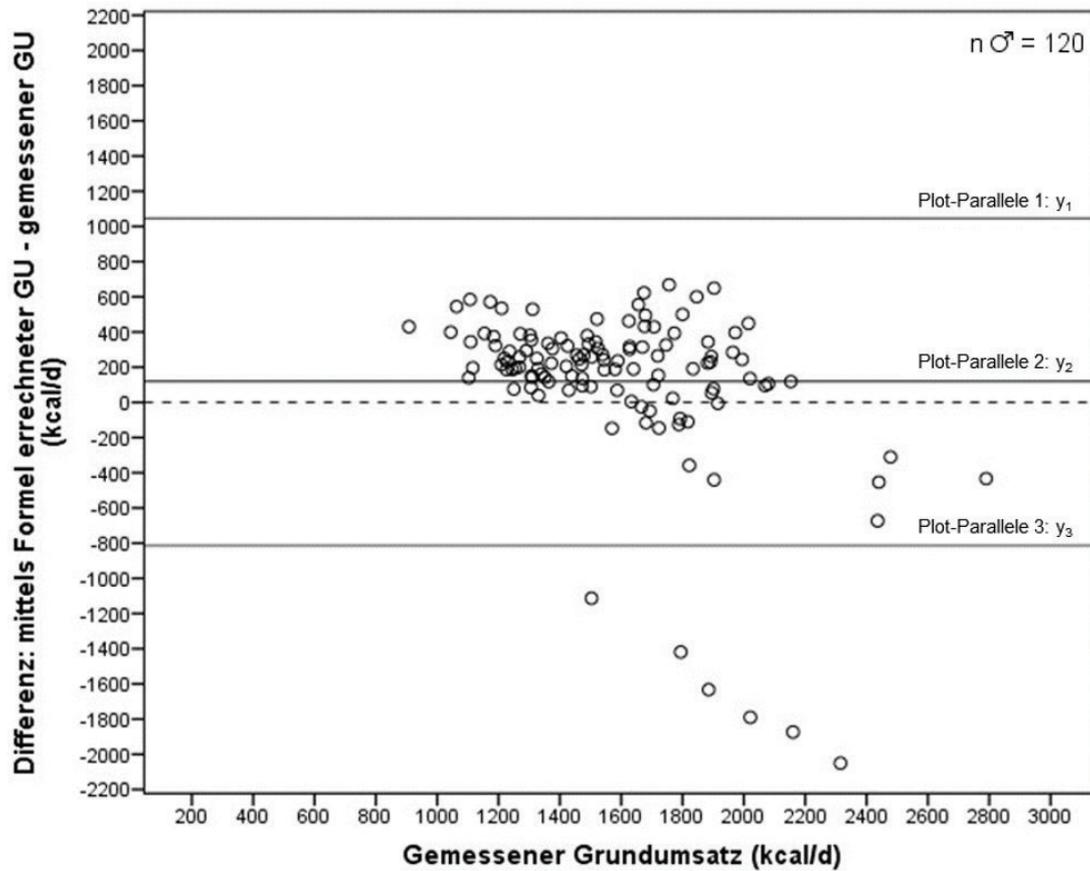
**Abb. 52:** Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel **FAO/WHO/UNU (2)** (Basis: **KH-KG**) bei adipösen weiblichen Patienten  
 Beschriftung der Plot-Parallelen der GU-Differenz (errechnet - gemessen, kcal/d):  
 Plot-Parallele 1:  $y_1 = \text{MW der Differenz} + 1,96 \times \text{SD} = 155 + (1,96 \times 203) = \mathbf{552,88}$   
 Plot-Parallele 2:  $y_2 = \text{MW der Differenz} = \mathbf{155}$   
 Plot-Parallele 3:  $y_3 = \text{MW der Differenz} - 1,96 \times \text{SD} = 155 - (1,96 \times 203) = \mathbf{-242,88}$

Bei genauer Betrachtung des Plots waren neun außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegende Messfehler zu erkennen. Der durch die 2. Plot-Parallele repräsentierte MW aller Differenzen (Verzerrung) zeigte mit 155 kcal/d eine relative kleine Entfernung von der Nulllinie auf und lag innerhalb des guten Toleranz-Bereiches. Anhand der Übereinstimmungsgrenzen war ersichtlich, dass in bis zu

95% aller mithilfe der FAO/WHO/UNU (2)-Formel erfolgten GU-Berechnungen ein Wert erhalten wurde, der bis zu 552,88 kcal/d größer bzw. bis zu 242,88 kcal/d kleiner war als der korrespondierende gemessene GU einer jeden Patientin. Diese Spanne war im positiven Bereich nicht mehr akzeptabel, lag hingegen mit ihrer negativen unteren Grenze innerhalb des definierten Spektrums. Im Plot wies die Streuung der Werte-Differenzen mit steigendem gemessenen GU-Wert einen zunehmenden Umfang auf. Bei kleinen bis mittleren gemessenen GU-Werten überschätzte die Formel diesen mehrheitlich. Ab einer mittleren Größenordnung der GU-Messung traten auch vereinzelt negative Differenzen auf, die einer Unterschätzung seitens der Formel glichen.

#### ***Modifizierter Bland-Altman-Plot der am besten geeigneten Formel basierend auf FFM-FM bei adipösen Jungen und Mädchen***

Der modifizierte Bland-Altman-Plot zur Analyse des Übereinstimmungsgrades der Formel nach **Tverskaya et al.**, welche die am besten geeignete **FFM-FM**-Formel der **männlichen adipösen Patienten** war, mit der GU-Messung ist **Abb. 53** zu entnehmen (n = 120). Bei der Untersuchung waren sechs Ausreißer ersichtlich. Die Verzerrung lag bei 120 kcal/d (2. Plot-Parallele), was einem sehr guten Toleranz-Bereich der Übereinstimmung entsprach. Die Übereinstimmungsgrenzen beschrieben einen Bereich, in dem ein anhand der Tverskaya et al.-Formel berechneter GU in 95% der Fälle bis zu 1045,12 kcal/d größer bzw. bis zu 805,12 kcal/d kleiner war als der GU der Messung. Somit wurde durch den ausgedehnten Umfang der „limits of agreement“ der Bereich der guten Übereinstimmung überschritten. Jedoch fiel bei genauer Betrachtung auf, dass diese große Spanne durch eine kleine Anzahl an Differenzen bei sehr hohen gemessenen GU-Werten entscheidend bestimmt wurde und sich mehrheitlich die Abweichungen annähernd gleichmäßig verteilt hauptsächlich zwischen 600 kcal/d und -200 kcal/d fanden. Die Ausprägung der Differenzen zeigte sich bis auf eine mit der Höhe des gemessenen GU beginnende tendenzielle Unterschätzung der Formel in wenigen Fällen als nahezu konstant (bandförmig) über das Größenspektrum der GU-Messung. In der Mehrzahl der Fälle überschätzte die Formel nach Tverskaya et al. den „wahren“ gemessenen GU.

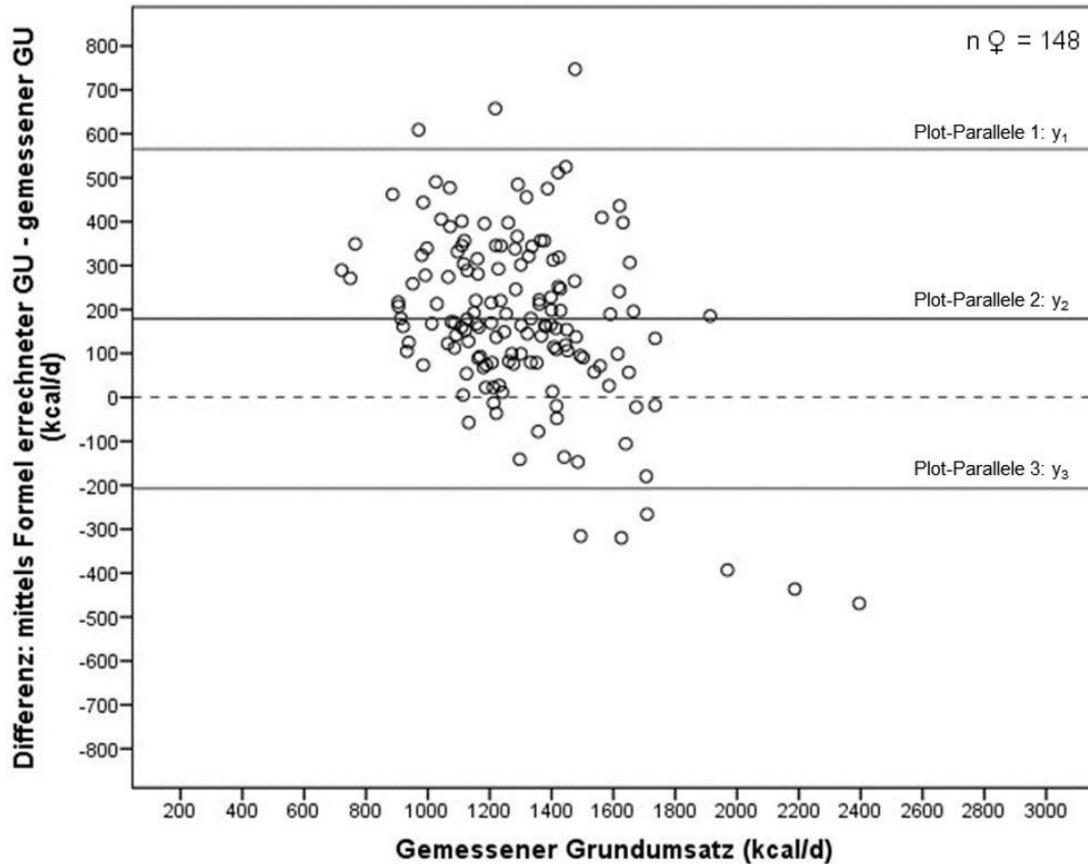


**Abb. 53:** Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel **Tverskaya et al.** (Basis: **FFM-FM**) bei adipösen männlichen Patienten  
 Beschriftung der Plot-Parallelen der GU-Differenz (errechnet - gemessen, kcal/d):  
 Plot-Parallele 1:  $y_1 = \text{MW der Differenz} + 1,96 \times \text{SD} = 120 + (1,96 \times 472) = \mathbf{1045,12}$   
 Plot-Parallele 2:  $y_2 = \text{MW der Differenz} = \mathbf{120}$   
 Plot-Parallele 3:  $y_3 = \text{MW der Differenz} - 1,96 \times \text{SD} = 120 - (1,96 \times 472) = \mathbf{-805,12}$

In Gegenüberstellung mit der am besten geeigneten KH-KG-Formel nach Müller et al. (1) waren die Verzerrung sowie Messfehler bei der Tverskaya et al.-Formel deutlich kleiner und die Übereinstimmungsgrenzen erwiesen sich nach Korrektur ähnlichen Umfangs. Aufgrund des folglich höheren Übereinstimmungsgrades mit der GU-Messung stellte sich die auf **FFM-FM** basierende Formel nach **Tverskaya et al.** bei **adipösen Jungen** als die besser geeignete Formel dieser beiden heraus.

Die für die **adipösen Mädchen** zur GU-Berechnung am besten geeignete **FFM-FM**-Formel nach **Müller et al. (2)** wurde ebenfalls der GU-Messung (n = 148) direkt gegenübergestellt, um somit das Ausmaß der Übereinstimmung beider Methoden eruieren zu können (vgl. modifizierter Bland-Altman-Plot der **Abb. 54**). Mithilfe des Plots ließ sich eine akzeptable Anzahl von neun Messfehlern feststellen. Die Verzerrung (2. Plot-Parallele) war mit 179 kcal/d dem noch akzeptablen Bereich zuzuordnen. Anhand der Übereinstimmungsgrenzen konnte die Einschätzung erfolgen, dass in 95% der Fälle die resultierenden GU-Werte bis zu 565,12 kcal/d größer bzw. bis zu 207,12 kcal/d kleiner waren als bei der GU-Messung. Diese Spanne überschreitet mit ihrer positiven Grenze das vorgegebene Spektrum, nicht hingegen im negativen Bereich. Diesem Plot war eine wolkenartige Werteverteilung zu entnehmen, die mit Anstieg des gemessenen GU einen zunehmenden Umfang entlang der y-Achse aufwies. Die Anzahl der positiven Differenzen überwog, was eine mehrheitliche Überschätzung der durch diese FFM-FM-Formel ermittelten GU-Werte bedeutete.

Ein abschließendes Urteil darüber zu fällen, ob die KH-KG- oder die FFM-FM-Formel valider und mit höherer Übereinstimmungsgüte den GU angab, war aufgrund der ähnlichen Analyse-Ergebnisse sehr schwer. Da jedoch die **KH-KG**-Formel nach **FAO/WHO/UNU (2)** eine kleinere Verzerrung bei einer minimal der Nulllinie näherliegenden Werte-Dichte aufwies, wurde diese trotz der geringfügig kleineren Übereinstimmungsgrenzen der FFM-FM-Formel als die besser geeignete Formel bei **adipösen Mädchen** deklariert.

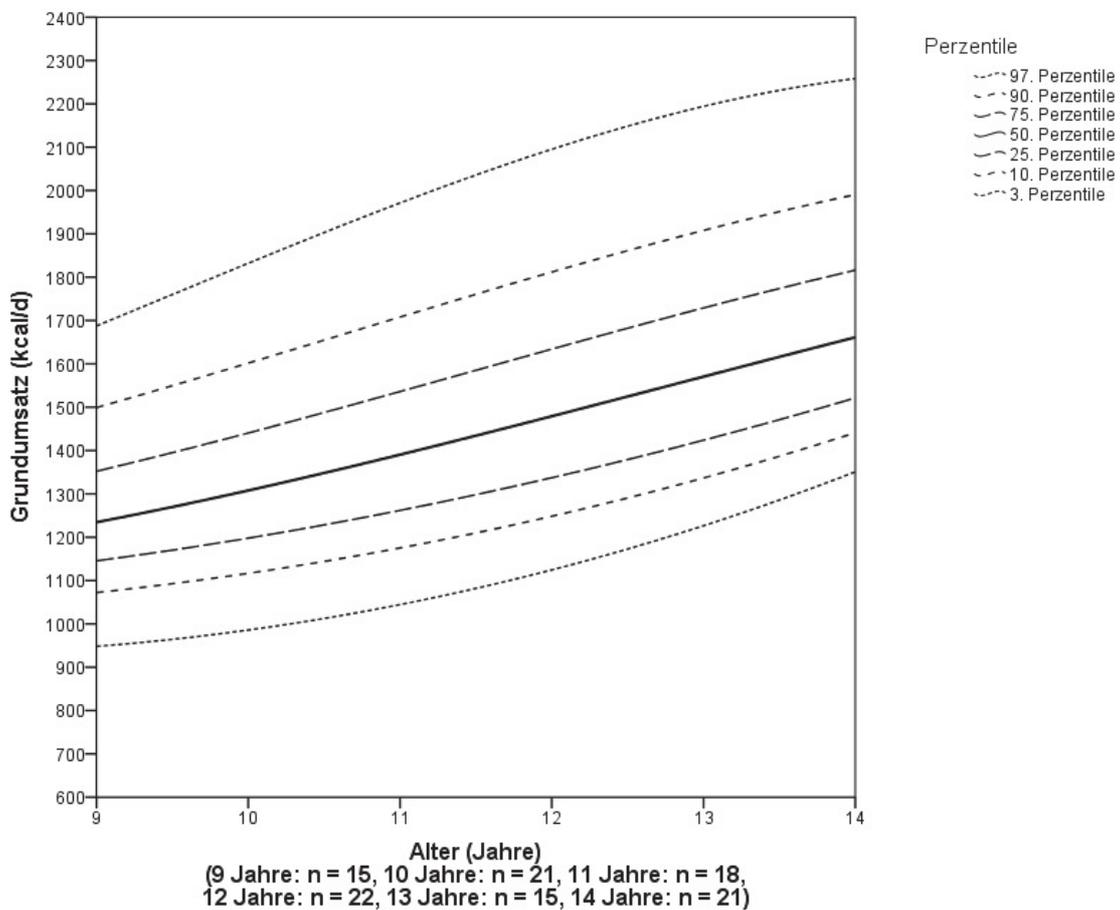


**Abb. 54:** Modifikation eines Bland-Altman-Plots: Darstellung der Differenz aus errechnetem und gemessenem Grundumsatz gegen den gemessenen Grundumsatz für die am besten geeignete Formel **Müller et al. (2)** (Basis: **FFM-FM**) bei adipösen weiblichen Patienten  
 Beschriftung der Plot-Parallelen der GU-Differenz (errechnet - gemessen, kcal/d):  
 Plot-Parallele 1:  $y_1 = \text{MW der Differenz} + 1,96 \times \text{SD} = 179 + (1,96 \times 197) = \mathbf{565,12}$   
 Plot-Parallele 2:  $y_2 = \text{MW der Differenz} = \mathbf{179}$   
 Plot-Parallele 3:  $y_3 = \text{MW der Differenz} - 1,96 \times \text{SD} = 179 - (1,96 \times 197) = \mathbf{-207,12}$

#### 3.4.2.2 Erstellen von Perzentilenkurven des Grundumsatzes

Wie in Kap. 1.5 erläutert galt das Erstellen von geschlechtsspezifischen und altersabhängigen GU-Perzentilenkurven des adipösen Patientenkollektives als ein weiteres Ziel mit großem Praxisbezug. Die Vorgehensweise ist Kap. 2.7.4 zu entnehmen. Das Altersspektrum der adipösen Patienten reichte von 4,32–19,00 Jahre. Aufgrund der zu niedrigen Fallzahl in den Randbereichen des Alters, musste die in die Berechnung eingegangene Altersspanne angepasst werden und lautete bei den Jungen: 9–14 Jahre und bei den Mädchen: 9–15 Jahre.

Die Perzentilenkurven der adipösen Jungen ( $n = 112$ ) sind in **Abb. 55** dargestellt.

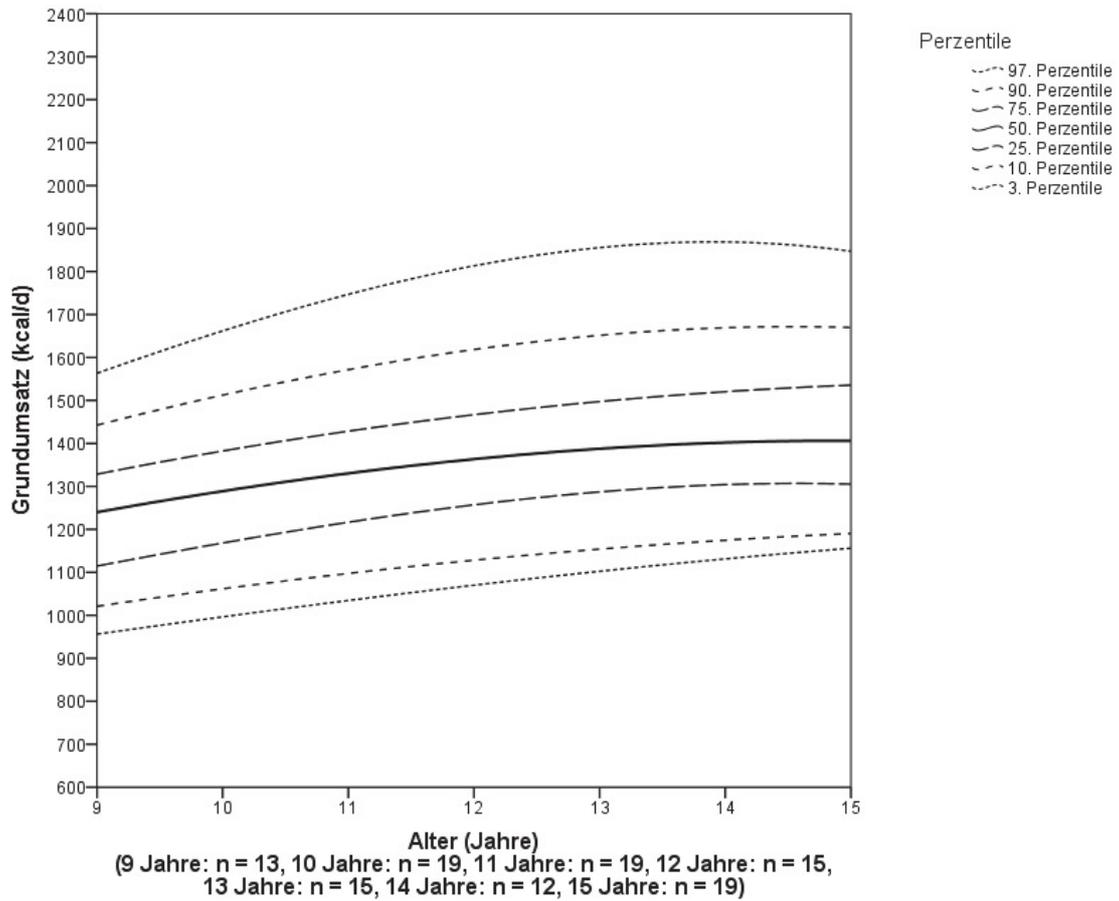


**Abb. 55:** Perzentilenkurven: Darstellung der altersabhängigen Perzentilen des gemessenen basalen Grundumsatzes bei adipösen männlichen Patienten

### 3 ERGEBNISSE

Anhand des aufgezeichneten Verlaufs dieser Perzentilenkurven des GU adipöser Jungen ließen sich ab dem 9.–10. LJ. mit höherem Alter auch ansteigende GU-Werte verzeichnen. Deutlich steiler fiel die GU-Zunahme in den Randperzentilen aus.

Die **Abb. 56** legt die Perzentilenkurven der adipösen Mädchen (n = 112) dar.



**Abb. 56:** Perzentilenkurven: Darstellung der altersabhängigen Perzentilen des gemessenen basalen Grundumsatzes bei adipösen weiblichen Patienten

Der Kurvenverlauf gestaltete sich bei den Mädchen mit Adipositas im Vergleich zu den adipösen Jungen etwas geradliniger und von geringeren Schwankungen geprägt. So war der GU-Anstieg weniger steil. In einem Alter von 13 Jahren zeigte sich insbesondere in den oberen randbildenden Perzentilen P90 und P97 ein GU-Maximum, was bei den adipösen Jungen in dem betrachteten Altersintervall nur andeutungsweise zur Darstellung kam. Darauffolgend war bei den adipösen weiblichen Patienten eine Abnahme des GU-Anstieges dieser Perzentilenkurven (Anpassungslinien) ersichtlich. Die GU-Reduktion ging aufgrund der deutlichen Ausprägung mit einer Umkehrung in einen negativen Kurvenverlauf einher. Bei der Berechnung der exakten GU-Werte kam es in den Perzentilen P3, P10, P25, P50 und P75 bereits in einem Alter von 12–14 Jahren zu solch einem leichten Absinken des GU.

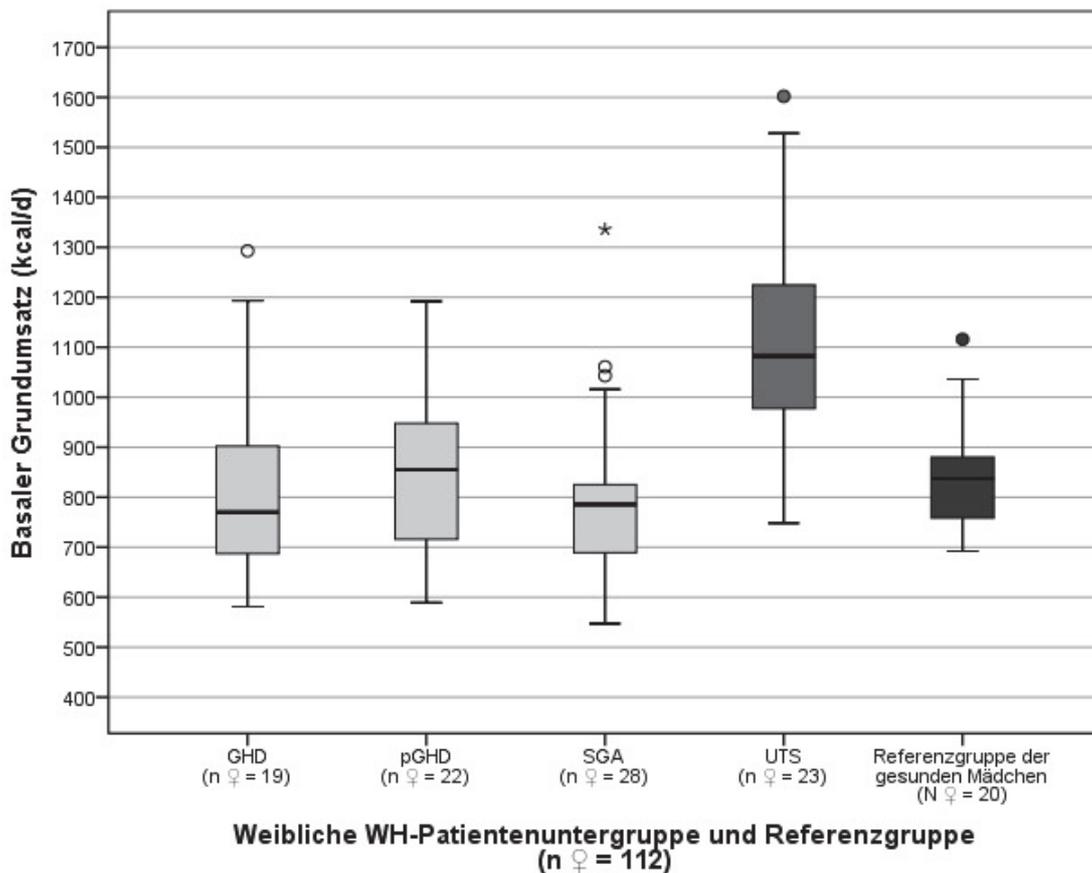
Hintergründe der unterschiedlichen Kurvenverläufe beider Geschlechter sind der Diskussion des Kap. 4.4.3 zu entnehmen, in dem die praxisorientierte Komponente des Einsatzes solcher altersabhängigen GU-Perzentilenkurven zusätzlich erläutert wurde.

#### 3.5 Besonderheiten des Grundumsatzes in der UTS-Patientenuntergruppe

Die in Kap. 1.3.3.3 und 1.5 erwähnte Studie von Wells et al. über die Abnormitäten im Metabolismus der Skelettmuskulatur von UTS-Patientinnen führte zu der Frage nach deren Auswirkungen auf den GU. Bei der Analyse des GU der kleinwüchsigen Patienten basal und im Verlauf unter rhGH fiel ein außerordentlich hoher GU bei UTS auf, der sogar über dem der kleinwüchsigen Jungen lag (vgl. Kap. 3.2.1.1 und 3.3.1.1). Um die GU-Besonderheiten präziser analysieren zu können, wurde diesen ein eigenes Kapitel gewidmet - stets hinsichtlich der Zielsetzung den GU als Prädiktor des rhGH-Therapieeffektes bzw. -Therapiekontrolle zu prüfen. Auszüge dieses Kapitels wurden im Rahmen des 53. Kongresses der European Society For Paediatric Endocrinology im September 2014 in Dublin, Irland vorgestellt und in Form eines ESPE Abstracts veröffentlicht [16]. Eine Publikation über diesen Themenkomplex wurde im März 2017 durch das Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism herausgegeben [17]. Der Fokus aller analytischen Betrachtungen lag auf dem Vergleich des GU und der ihn beeinflussenden Parametern der kleinwüchsigen Patientinnen untereinander ( $n_{\text{gesamt}} = 92$ ,  $n_{\text{GHD}} = 19$ ,  $n_{\text{pGHD}} = 22$ ,  $n_{\text{SGA}} = 28$ ,  $n_{\text{UTS}} = 23$ ) und mit der RG der gesunden Mädchen ( $N = 20$ ). Die UTS-Patientinnen waren basal im Median mit 7,43 Jahren etwas älter als die anderen weiblichen WH-Patientenuntergruppen (vgl. GHD ♀: 6,32 Jahre, pGHD ♀: 6,60 Jahre, SGA ♀: 6,05 Jahre). Das mediane Alter der RG betrug 8,20 Jahre (vgl. Kap. 2.2 und 3.1.1). Die UTS-Karyogramme zeigten sich wie folgt: (45,X):  $n = 15$ , (45,X/46,XX):  $n = 3$ , (46,X,i(Xq)):  $n = 1$ , andere:  $n = 4$ . Ein Vitium cordis war bei  $n = 5$  UTS-Patientinnen in Form einer Aortenisthmusstenose und bei einem UTS-Mädchen durch eine angeborene valvuläre Aortenstenose bekannt. Die Serumwerte der Schilddrüsenhormone (fT4 und TSH) waren miteinander vergleichbar. Wie in Kap. 3.2.1 erläutert, zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse das Vorliegen eines UTS als ein starker, unabhängiger Prädiktor bzgl. des basalen GU. Dieses Ergebnis bestärkte die Hypothese des hohen GU als ein neuartiges, spezifisches Charakteristikum bei UTS.

**3.5.1 Basaler Grundumsatz der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen**

Wie den Ergebnissen des Kap. 3.2.1.1 bzgl. des basalen GU der einzelnen kleinwüchsigen Patientenuntergruppen zu entnehmen ist, konnte bei den UTS-Patientinnen der größte basale GU verzeichnet werden. Die **Abb. 57** stellt die Verteilung der basalen GU-Werte grafisch mittels Boxplots gesondert für die kleinwüchsigen Patientinnen sowie die RG der gesunden Mädchen dar.



**Abb. 57:** Basaler Grundumsatz in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

Bereits bei alleiniger Betrachtung dieser Boxplots fällt der außerordentlich große, mediane GU der UTS-Mädchen sowie die deutlich höhere Lage ihrer Box auf, verglichen mit den anderen kleinwüchsigen Patientinnen sowie der RG der gesunden Mädchen. Der mediane basale GU der UTS-Mädchen (n = 23) betrug

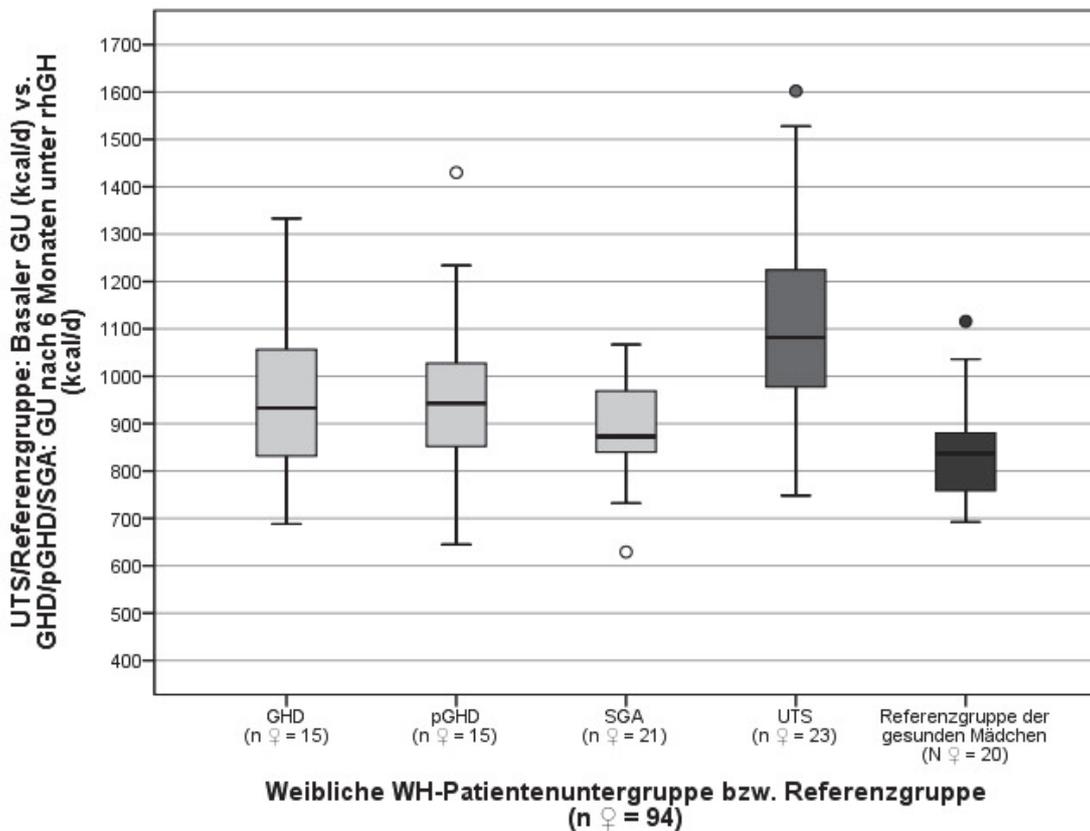
1082 kcal/d. Der diesen Median umgebende Interquartilsbereich mit den mittleren 50% der Werte (P25–P75) erstreckte sich von 967–1267 kcal/d. Da der untere Whisker minimal kürzer war und der Median sich tendenziell im unteren Boxbereich befand, konnte von einer rechtsschiefen Werteverteilung ausgegangen werden. Der minimale GU-Wert wurde mit 748 kcal/d verzeichnet. Das Maximum lag bei 1602 kcal/d. Diese statistischen Kennwerte der UTS-Patientinnen übertrafen im direkten Vergleich stets jene der kleinwüchsigen Mädchen. So war der basale GU bei UTS im Median um 26% größer als derjenige der anderen kleinwüchsigen Patientinnen, was absolut 285 kcal/d entsprach (vgl. GU-Median kleinwüchsige Mädchen (n = 69): 797 kcal/d, vgl. Kap. 3.2.1.1). Ähnliches konnte bei der vergleichenden Betrachtung mit der RG der gesunden Mädchen (N = 20) festgestellt werden. Diese verfügten mit 837 kcal/d über einen im Median um 23% kleineren GU als die UTS-Kohorte (absolut um 245 kcal/d kleiner) und über einen um 5% größeren medianen GU als die restlichen kleinwüchsigen Mädchen.

Die respiratorischen Quotienten aller Mädchen waren bis auf den minimal geringeren RQ bei UTS annähernd vergleichbar:  $RQ_{\text{GHD } \varphi} = 0,88$ ,  $RQ_{\text{pGHD } \varphi} = 0,85$ ,  $RQ_{\text{SGA } \varphi} = 0,89$ ,  $RQ_{\text{UTS}} = 0,83$  und  $RQ_{\text{gesund } \varphi} = 0,87$ .

Um diese Beobachtung des deutlich höheren basalen GU der UTS-Patientinnen als ein mögliches, neuartiges Charakteristikum bei UTS anerkennen zu können, musste folgende primäre Frage auf ihre statistische Signifikanz getestet werden (vgl. Kap. 1.5.2): War der basale GU in der UTS-Patientenuntergruppe signifikant erhöht gegenüber dem basalen GU der restlichen kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der RG? Zur Testung kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Getestet wurden die beiden unabhängigen Stichproben UTS vs. kleinwüchsige (GHD, pGHD, SGA) bzw. gesunde Mädchen bzgl. des basalen GU, der als nicht-normalverteiltes, stetiges (quantitatives) Merkmal klassifiziert wurde. Dieser Test führte mit einem p-Wert  $\leq 0,001$  zu einem hoch-signifikanten Ergebnis. Resultierend war der basale GU bei UTS signifikant erhöht gegenüber demjenigen der anderen kleinwüchsigen Patientinnen und der RG der gesunden Mädchen.

**3.5.2 Basaler Grundumsatz der UTS-Patientinnen und der Referenzgruppe der gesunden Mädchen versus Grundumsatz der kleinwüchsigen Patientinnen unter rhGH-Therapie**

Nach Feststellung des signifikant erhöhten basalen GU bei UTS sollte weiterführend untersucht werden, ob dieser ebenso den GU der übrigen kleinwüchsigen Patientinnen übertraf, nachdem diese 6 Monate mit rhGH therapiert wurden. Diesbezüglich wurde in einem Diagramm der basale GU (GU 1) der UTS-Patientinnen bzw. der gesunden Mädchen sowie der 6-monatige Verlaufs-GU (GU 2) der übrigen kleinwüchsigen Patientinnen mittels Boxplots aufgetragen (vgl. **Abb. 58**).



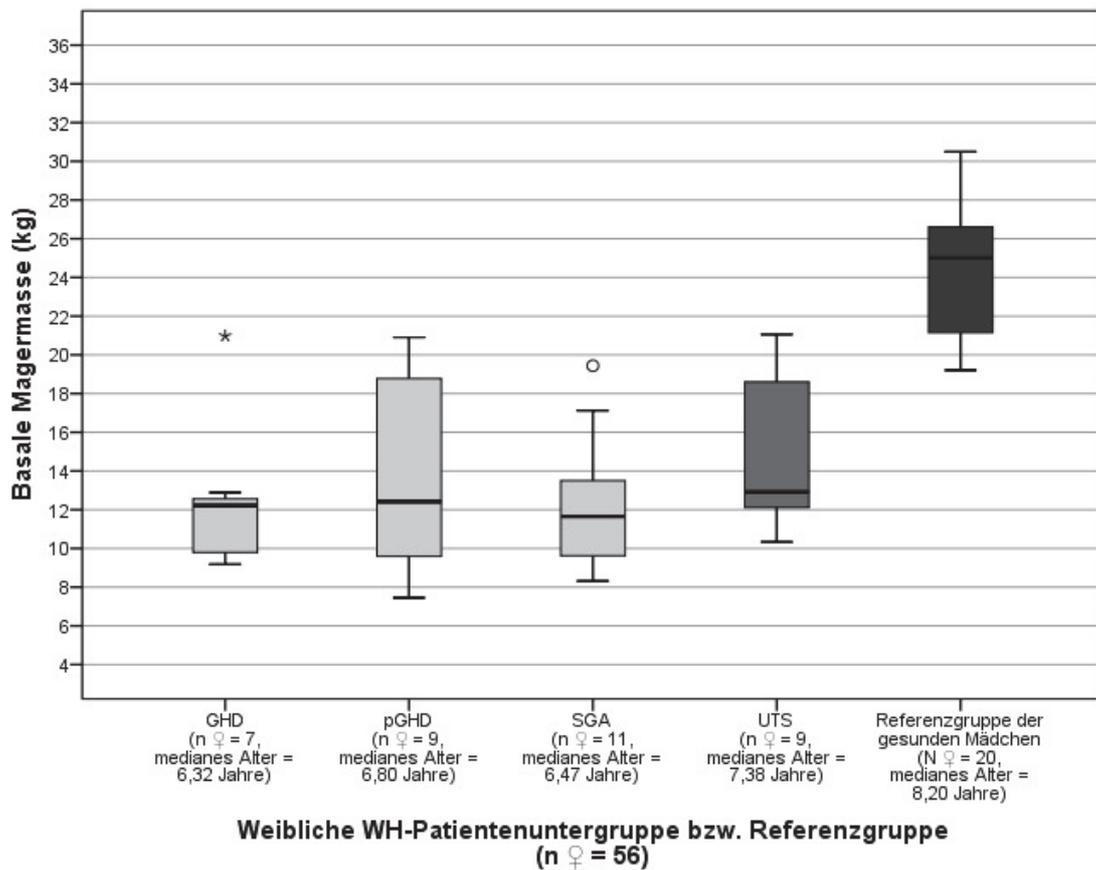
**Abb. 58:** Basaler Grundumsatz der UTS-Patientinnen und der Referenzgruppe der gesunden Mädchen versus Grundumsatz der kleinwüchsigen Patientinnen unter rhGH-Therapie

Primär konnte mithilfe dieser Boxplot-Analyse die GU-Werte der GHD-, pGHD- und SGA-Mädchen nach 6 Monaten unter rhGH mit dem basalen GU der UTS-Patientinnen in direkter Gegenüberstellung untersucht werden. Es zeigte sich trotz 6-monatiger Gabe von rhGH bei den kleinwüchsigen Mädchen ( $n = 51$ ) ein im Median um 15% kleinerer medianer GU 2 mit 922 kcal/d als bei den UTS-Mädchen ( $n = 23$ ) basal ohne rhGH mit einem GU 1 von 1082 kcal/d. Getrennt nach den einzelnen WH-Patientenuntergruppen lagen folgende zu den basalen Daten angestiegenen medianen GU 2-Werte vor:  $GU\ 2_{GHD\ \text{♀}} = 933\ \text{kcal/d}$  ( $n = 15$ ),  $GU\ 2_{pGHD\ \text{♀}} = 943\ \text{kcal/d}$  ( $n = 15$ ) und  $GU\ 2_{SGA\ \text{♀}} = 873\ \text{kcal/d}$  ( $n = 21$ ). Sekundär war es anhand dieser gemeinsamen Boxplot-Darstellung und unter Hinzunahme der RG möglich, den rhGH-Therapieeffekt auf den GU der kleinwüchsigen Patientengruppe im Vergleich zu dem gesunden basalen GU zu untersuchen. Vor Beginn der rhGH-Gabe fand sich der basale GU bei den GHD- und SGA-Mädchen unter demjenigen der gesunden Mädchen. Lediglich die pGHD-Patientinnen übertrafen den gesunden basalen GU minimal. Nach 6 Monaten unter rhGH stieg der GU im Median bei allen GHD-, pGHD- und SGA-Patientinnen so sehr an, dass dieser insbesondere bei den GHD-Mädchen deutlich über dem basalen GU der RG lag. Insgesamt war der GU 2 der kleinwüchsigen weiblichen Patientenuntergruppen um mehr als 9% größer als der GU 1 der gesunden Mädchen. Damit wurde ein ausgeprägter Therapieeffekt des rhGH auf den GU aufgezeigt.

Resultierend konnte festgehalten werden: Der GU der GHD-, pGHD- und SGA-Patientinnen war trotz rhGH-Gabe nach 6 Monaten noch kleiner als derjenige der UTS-Mädchen ohne rhGH, jedoch größer als der basale GU der gesunden Mädchen.

**3.5.3 Basale Magermasse der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen**

Im Folgenden sollten mögliche determinierende Einflussfaktoren dieses überaus großen basalen GU der UTS-Patientinnen beleuchtet werden. Die Körperzusammensetzung mit ihrem Kompartiment der LBM steht, gemäß Kap. 3.2.1.4, in direktem positiven Zusammenhang mit dem GU. Wie der Scatterplot der **Abb. 18** zeigte, hatten die UTS-Mädchen bei gleicher LBM meist einen höheren GU als die anderen kleinwüchsigen Patientinnen bei einer stark positiven Korrelation. Diese Abhängigkeit des GU von der LBM machte es erforderlich die LBM-Werte der kleinwüchsigen und gesunden Mädchen vergleichend darzustellen.



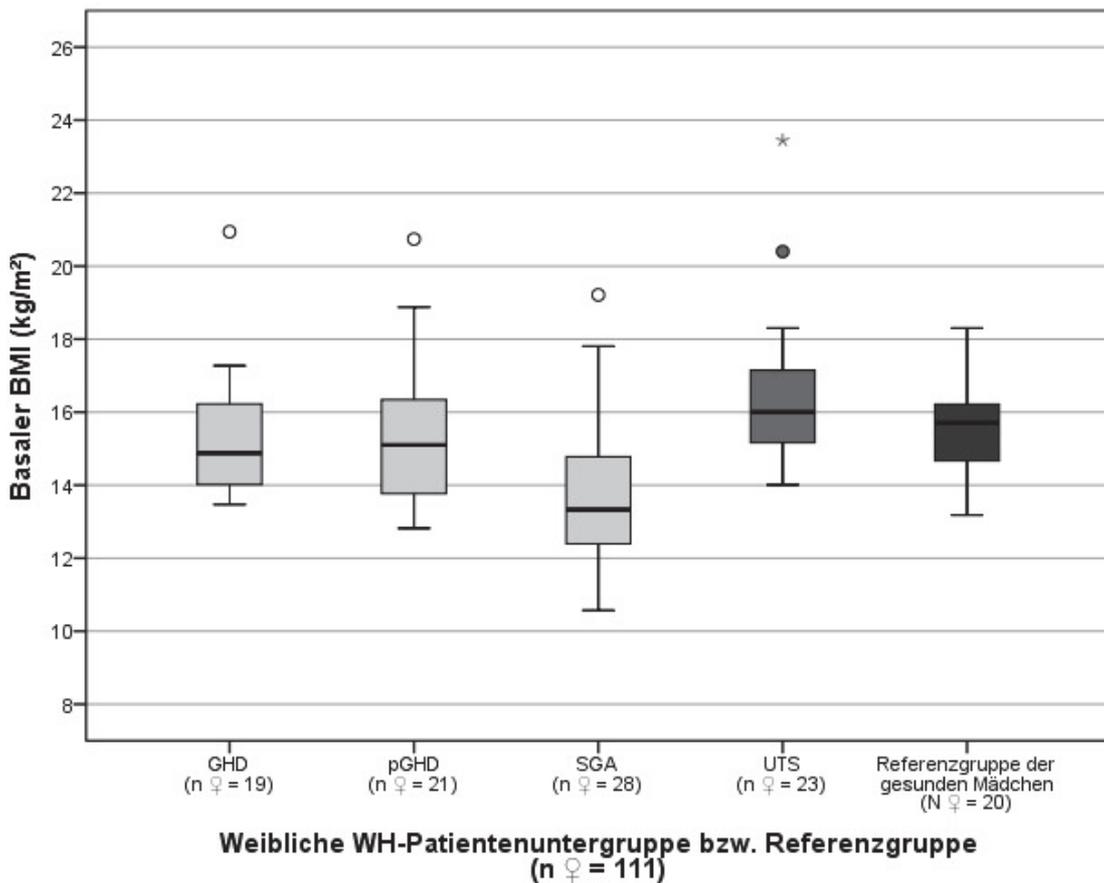
**Abb. 59:** Basale Magermasse in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

Mithilfe der **Abb. 59** wurden lediglich die basalen LBM-Werte der weiblichen Patientenuntergruppen bzw. der weiblichen gesunden RG gesondert und vertiefend in Abgrenzung zu Kap. 3.2.1.4 aufgezeichnet. Dies sollte einen überblickenden Vergleich der Mädchen hinsichtlich ihrer LBM ermöglichen, um etwaige Rückschlüsse auf ihren basalen GU und insbesondere den auffallend hohen GU bei UTS ziehen zu können. Die Patientinnen mit UTS ( $n = 9$ ) verfügten in einem medianen Alter von 7,38 Jahren über eine basale LBM im Median von 12,91 kg mit einem IQR von 12,12–18,6 kg. Es lag eine Rechtsschiefe in der Werteverteilung des Boxplots hin zu kleineren Werten vor. Ein Minimum von 10,34 kg und ein Maximum von 21,06 kg konnte bei diesen gesehen werden. Im Median war die basale LBM der UTS-Mädchen um nahezu 8% höher als diejenige der anderen kleinwüchsigen Patientinnen ( $n = 27$ , Altersmedian: 6,53 Jahre), die insgesamt eine mediane basale LBM von 11,95 kg aufwiesen. Das basale LBM-Spektrum (exakte Werte vgl. Kap. 3.2.1.4) war in den kleinwüchsigen Patientenuntergruppen von ähnlicher Größe mit der größten Werte-Spanne bei pGHD ( $n = 9$ , Altersmedian: 6,80 Jahre) und der kleinsten bei GHD ( $n = 7$ , Altersmedian: 6,32 Jahre). In Abgrenzung hierzu konnte bei der gesunden RG ( $N = 20$ , Altersmedian: 8,20 Jahre) im Median mit 25 kg eine doppelt so hohe LBM gemessen werden als bei den UTS-Mädchen.

Abschließend ließ sich v.a. bzgl. möglicher Auswirkungen auf den basalen GU konstatieren: Die basale LBM war unter den weiblichen kleinwüchsigen Patientenuntergruppen bei UTS am größten, überragt diese jedoch nicht in solch einem Ausmaß, dass der außerordentlich hohe basale GU des UTS hierüber vollständig erklärt werden konnte. Trotz des im Vergleich zu den UTS-Patientinnen deutlich kleineren basalen GU der gesunden Mädchen, wiesen diese eine doppelt so hohe mediane LBM auf. So mussten ebenfalls neben der LBM weitere auf den GU Einfluss nehmende Parameter analysiert werden.

**3.5.4 Basaler BMI der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. Referenzgruppe der gesunden Mädchen**

Auch das Kompartiment der FM und der diese repräsentierende, einfach zu erhebende BMI beeinflussen den GU. Eine Zunahme des BMI bedeutete, wie bereits aufgezeigt, dass die FM und folglich die LBM aufgrund der stark positiven Korrelationen dieser Parameter miteinander anstiegen. Dadurch erhöhte sich ebenso der GU indirekt. So konnte bei einem erhöhten BMI von einem größeren GU ausgegangen werden. Da wie in Kap. 1.3.3 erwähnt, eine Neigung der UTS-Mädchen zu Übergewicht und Adipositas bereits publiziert wurde, sollte der BMI aller kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der gesunden Mädchen vergleichend analysiert werden (vgl. **Abb. 60**), um diesen mit deren GU-Werten in Verbindung setzen zu können.



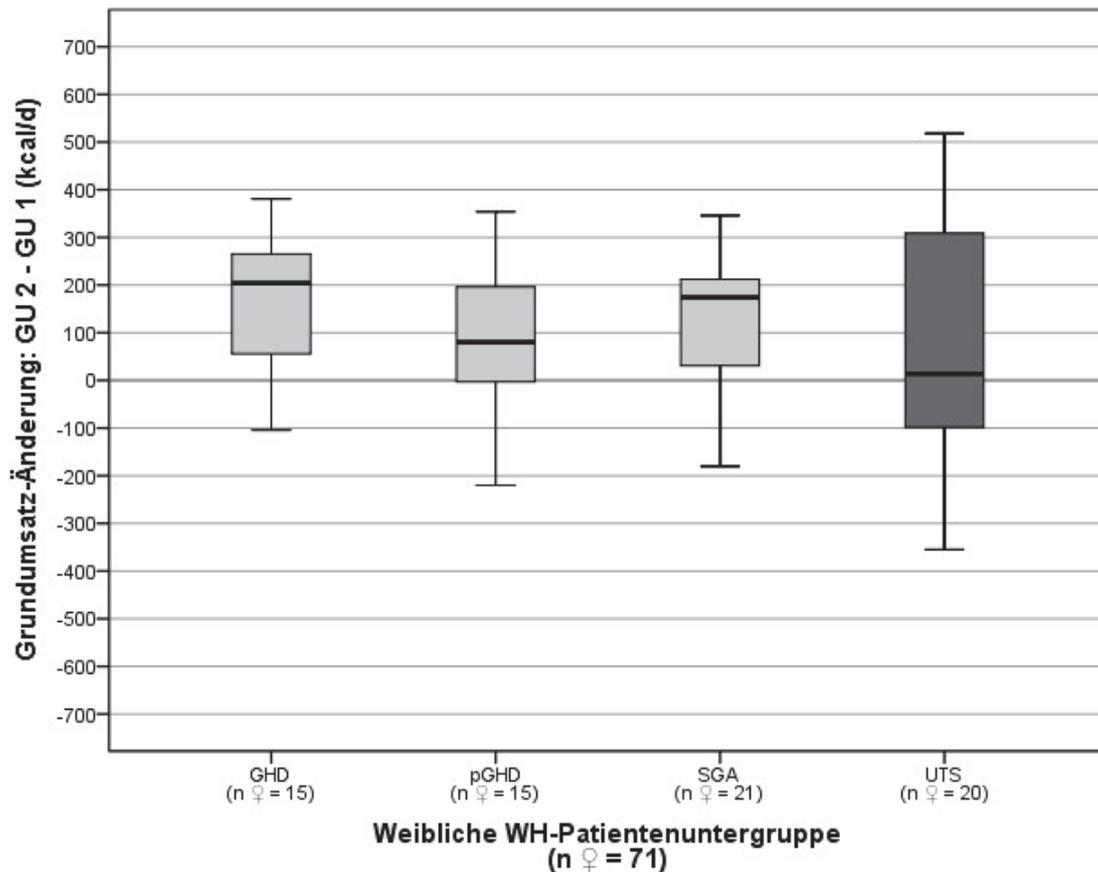
**Abb. 60:** Basaler BMI in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen bzw. der Referenzgruppe der gesunden Mädchen

Überblickend umfassen die in **Abb. 60** grafisch dargestellten Boxplots eine weitestgehend ähnliche Spanne der BMI-Werte. Es zeigten sich jedoch leichte Unterschiede insbesondere bei dem Vergleich der basalen BMI-Mediane. Bei den UTS-Patientinnen ( $n = 23$ ) lag ein medianer basaler BMI von  $16 \text{ kg/m}^2$  bei einem IQR von  $15,11\text{--}17,24 \text{ kg/m}^2$  vor. Anhand der mittigen Box-Lage innerhalb der Whisker und des ebenso in der Mitte der Box gelegenen Medians konnte eine annähernd ausgeglichene Werteverteilung eruiert werden. Das gesamte BMI-Spektrum der UTS-Mädchen reichte von minimal  $14,01 \text{ kg/m}^2$  bis maximal  $23,45 \text{ kg/m}^2$ . Die anderen  $n = 68$  kleinwüchsigen Patientinnen verfügten im Median über einen absoluten basalen BMI von  $14,38 \text{ kg/m}^2$ , der folglich um etwa 10% kleiner war als derjenige bei UTS. Der mediane basale BMI der weiblichen pGHD-Patientenuntergruppe ( $n = 21$ ) war mit  $15,1 \text{ kg/m}^2$  noch am nächsten zu dem der UTS-Mädchen gelegen. Die GHD-Patientinnen ( $n = 19$ ) wiesen einen etwas niedrigeren basalen BMI von  $14,88 \text{ kg/m}^2$  auf. Am kleinsten war dieser bei SGA ( $n = 28$ ) mit  $13,33 \text{ kg/m}^2$ . Die RG der gesunden Mädchen ( $N = 20$ ) verfügte im Median mit  $15,7 \text{ kg/m}^2$  über einen nur minimal von dem basalen BMI der UTS-Mädchen abweichenden, jedoch deutlich höheren BMI als die GHD-, pGHD- und SGA-Patientinnen.

In Zusammenschau konnte festgehalten werden, dass die Verteilung der Größenordnung des basalen BMI unter den kleinwüchsigen Patientinnen annähernd derjenigen des GU ähnelte. So fanden sich die höchsten basalen BMI- und GU-Werte bei den UTS-Patientinnen, was einen Einfluss habenden Zusammenhang des BMI suggerierte. Hiervon etwas abweichend lag bei der gesunden RG im Gegensatz zu den UTS-Mädchen ein nahezu gleicher BMI bei kleinerem GU vor.

### 3.5.5 Grundumsatz-Änderung der UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen

Nicht nur die Analyse des basalen GU vor Beginn der rhGH-Therapie war von Interesse, sondern auch das Verhalten des GU unter rhGH der UTS-Patientinnen in Gegenüberstellung zu den übrigen kleinwüchsigen Patientinnen (v.a. im ersten Intervall). Mithilfe dieses Verlaufs-GU sollte der Therapieeffekt des rhGH abgebildet werden. Zielführend war es, den GU als künftigen Prädiktor einer rhGH-Therapie bzgl. deren Effektivität und Sicherheit einsetzen zu können. Nachfolgend ist die Boxplot-Analyse der GU-Änderung (vgl. **Abb. 61**), d.h. die Differenz zwischen dem GU nach 6-monatiger rhGH-Gabe (GU 2) und dem basalen GU (GU 1), pro weibliche kleinwüchsige Patientenuntergruppe aufgezeichnet.



**Abb. 61:** Grundumsatz-Änderung (GU 2 - GU 1) in den ersten 6 Monaten unter rhGH-Therapie in Abhängigkeit von der Patientenuntergruppe der kleinwüchsigen Patientinnen

Gemäß Kap. 3.3.1.1 wurde bei den UTS-Mädchen ( $n = 20$ ) nach 6 Monaten unter rhGH der größte mediane GU 2 mit 1145 kcal/d aller WH-Patientinnen erhoben, der zudem erneut deutlich über dem GU der gesunden RG lag. Die 6-monatige mediane GU-Differenz fiel jedoch bei UTS mit nur 14 kcal/d ( $\approx 1\%$ ) am geringsten aus. Der IQR der GU-Änderung umfasste ein Spektrum von (-99)–309 kcal/d. Bei einem kleinen Anteil der UTS-Patientinnen konnte eine GU-Abnahme bis zu einem Minimum von -355 kcal/d festgehalten werden. Mehrheitlich wurde eine GU-Zunahme bis zu einem Maximum von 518 kcal/d gesehen. Vergleichend hierzu war die mediane GU-Zunahme der anderen kleinwüchsigen Mädchen ( $n = 51$ ) um mehr als das Zehnfache mit 144 kcal/d ( $\approx 18\%$ ) größer, auch wenn der GU 2 in den Patientenuntergruppen geringer ausfiel als bei UTS. Der mediane 6-monatige GU-Zuwachs war bei GHD ♀ ( $n = 15$ ) mit 204 kcal/d am größten, gefolgt von SGA ♀ ( $n = 21$ ) mit 174 kcal/d und pGHD ♀ ( $n = 15$ ) mit 80 kcal/d.

Zwischenresümierend lag eine mehrheitliche GU-Zunahme in dem ersten Intervall bei allen kleinwüchsigen Patientinnen vor, was möglicherweise als ein Effekt des rhGH angesehen werden konnte. Die UTS-Mädchen wiesen auch unter rhGH den größten GU 2 trotz der kleinsten, positiven medianen GU-Differenz auf.

Die Boxplots der **Abb. 61** sowie die erläuterte Verteilung der GU-Änderung innerhalb von 6 Monaten unter rhGH deuten auf die im Median geringste GU-Zunahme bei UTS bereits hin. Dennoch stellte sich bei Studienbeginn die Frage, ob analog zu den basalen GU-Werten auch die GU-Änderung der UTS-Patientenuntergruppe signifikant größer ausfiel als die der restlichen kleinwüchsigen Patientinnen. Trotz der Vermutung einer nichtvorhandenen Signifikanz erfolgte zur Komplettierung der Untersuchung die Testung dieser primären Fragestellung mittels Mann-Whitney-U-Test. Die beiden unabhängigen Stichproben UTS vs. übrige kleinwüchsige Patientinnen (GHD, pGHD, SGA) wurden bzgl. der GU-Änderung (GU 2 - GU 1) als nichtnormalverteiltes, stetiges (quantitatives) Merkmal getestet. Bei einem p-Wert von 0,274 ( $= 27,4\%$ ) wurde das vorab definierte Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  überschritten. Die Vermutung eines nichtsignifikanten Testergebnisses in Form einer nichtsignifikant positiven GU-Änderung bei UTS verglichen mit den anderen WH-Patientinnen konnte somit belegt werden.

### 4 DISKUSSION

Ziel der Arbeit war es, den GU von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs und Adipositas sowohl basal vor Beginn einer Intervention im Sinne einer rhGH-Therapie bzw. LI als auch im Interventionsverlauf zu erfassen und systematisch zu analysieren. Mit diesem Vorhaben wurde angestrebt durch das Gewinnen weiterführender, den Energiehaushalt dieser beiden Patientengruppen betreffender Erkenntnisse einen Beitrag zu leisten, um die in Kap. 1.5 erläuterte wissenschaftliche Lücke bzgl. des GU von Kindern und Jugendlichen (v.a. mit Normabweichungen des Metabolismus und der Körperzusammensetzung) zu füllen.

Die von Goran et al. bereits 1994 erwähnten, limitierten Daten des GU von Kindern und Jugendlichen sowie einige Jahre später der Aufruf der FAO/WHO/UNU und von Psota et al. zur Durchführung weiterer GU-Studien ließen die Frage nach Gründen der mangelnden Datenlage in der Pädiatrie aufkommen [65; 80; 182]. Psota et al. (2013) [182] widmeten sich u.a. diesem Sachverhalt in einem Review zur Messung des Energieumsatzes und seiner Honorierung sowie damit einhergehenden Anforderungen im klinischen Setting bei vorwiegend pädiatrischen, adipösen und älteren Patienten. Sie bezeichneten die GU-Messung bei Kindern aus zahlreichen Gründen als herausfordernd. Als Hauptgrund wurden die sich ständig verändernden und leicht beeinflussbaren Energiebedürfnisse des Wachstums (z.B. 40% des Gesamtenergieumsatzes im 1. Lebensmonat, 6% im 6. Lebensmonat, 2% im 2. LJ. und 1–2% in der Pubertät) und der körperlichen Aktivität genannt. Des Weiteren existieren nach Psota et al. derzeit keine Standardprotokolle für die GU-Messung bei Kindern. Laut Rocha et al. (2009) [202] besteht jedoch eine zwingende Notwendigkeit solcher Protokolle, um eine technische Genauigkeit und klinisch nützliche Ergebnisse zu gewährleisten. Diesbezüglich sahen Psota et al. [182] die exakte Umsetzung der strengen GU-Messbedingungen (Nüchternheit, Ruhezustand vor und während der Messung etc.) bei Kindern als eine weitere Herausforderung an. Denn insbesondere langandauernde Messungen erhöhen die Unruhe und Langeweile der Kinder [156; 182]. Mellecker et al. (2009) [156] kamen in einer Studie zur Messung des GU mittels

indirekter Kalorimetrie mit Haube von  $n = 23$  gesunden Kindern (7–12 Jahre) zu dem Ergebnis, dass kürzere Messprotokolle von 20 min am besten geeignet waren, um die Compliance zu steigern und die Effektivität der Messungen zu verbessern. Diese Schwierigkeiten bzgl. des exakten Einhaltens der geforderten Messbedingungen wie etwa die aufkommende Unruhe der Kinder unter der Messung, konnten auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden. Es resultierten technisch inkorrekte Messergebnisse, die keinen Eingang in die Studie finden konnten. Daher rührt u.a. die große Anzahl an gesichteten, aber dennoch ausgeschlossenen Patienten. Dies war bei den kleinwüchsigen Patienten häufiger der Fall als bei den Patienten mit Adipositas (vgl. Kap. 2.3.2). Ein Grund hierfür ist das im Median höhere Lebensalter von 11,82 Jahren der adipösen Patienten, das sich hinsichtlich einer möglicherweise besseren Compliance (z.B. längeres Durchhaltevermögen) vorteilhaft auf den Erhalt technisch valider Daten auswirkte (vgl. medianes Alter von 6,56 Jahren der präpubertären kleinwüchsigen Patienten). Dennoch wurde versucht, die Messbedingungen der indirekten Kalorimetrie mit Haube möglichst präzise anzuwenden. Wie von Mellecker et al. [156] vorgeschlagen, wurden kurze Messzeiten gewählt (ebenfalls ca. 15–20 min).

Wie in Kap. 1.5 erwähnt, forderten die FAO/WHO/UNU (2005) [65] und Psota et al. (2013) [182] Studien zur GU-Messung von Kindern und Jugendlichen, besonders von unterernährten und im Wachstum zurückgebliebenen sowie übergewichtigen und adipösen Kindern. Die Studien sollten primär dazu dienen, anhand der generierten GU-Daten Formeln zu entwickeln, die für die Vorhersage der pädiatrischen Nahrungsbedürfnisse geeignet sind (z.B. im Rahmen einer klinischen Ernährungstherapie). Diese Intention der GU-Messung wurde nur teils in der vorliegenden Arbeit angestrebt - weniger bei den kleinwüchsigen als mitunter bei den adipösen Patienten. So sollte im Rahmen der Adipositas-spezifischen Zusatzuntersuchungen u.a. anhand der gemessenen GU-Werte eine am besten geeignete Formel zur Berechnung des GU aus bereits publizierten Formeln ausgewählt werden. Außerdem erfolgte die GU-Messung ebenfalls zur Einschätzung des Nahrungsbedarfs, um so vorrangige Ursachen der primären Adipositas (zu viel Essen vs. zu wenig Sport) herausfinden und für die Therapieoptimierung Schwerpunkte (Ernährungs- vs. Bewegungstherapie) setzen zu können.

### 4.1 Patientenkollektive und Referenzgruppe

Das gesamte Patientenkollektiv (n= 570) der vorliegenden Studie setzte sich aus zwei Hauptgruppen zusammen: erstens den n= 252 kleinwüchsigen und zweitens den n = 318 adipösen Patienten. Während die Geschlechterverteilung bei Adipositas ( $\sigma$ : 50,3%,  $\text{♀}$ : 49,7%) nahezu ausgeglichen war, überwog bei Kleinwuchs der männliche Teilnehmeranteil mit 63,5% um nahezu das Doppelte den Anteil weiblicher Patienten mit 36,5%. Dies betraf insbesondere die n = 163 Patienten mit WH-Mangel, die für sich betrachtet einen nahezu 3-fach größeren Teilnehmeranteil der Jungen aufzeigten ( $\sigma$  GHD und pGHD: 74,8%,  $\text{♀}$  GHD und pGHD: 25,2% und hierunter von n = 127 Patienten mit idiopathischem WH-Mangel 73,2% Jungen sowie 26,8% Mädchen). Auch in der Literatur wurde diese Beobachtung gemacht und analysiert. Hughes et al. [110] konnten 2007 unter n = 1485 rhGH-therapierten, australischen Kindern mit Kleinwuchs einen männlichen Anteil von 54,6% feststellen. Im Jahr 2008 untersuchten Grimberg et al. [91] den Geschlechteranteil der seit 1985 mit rhGH behandelten, kleinwüchsigen Patienten verschiedener weiterer Kontinente. Ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten war erkenntlich (Asien (Japan): 65%, USA: 64%, Europa/Australien/Neuseeland: 55%). Der männliche Anteil mit idiopathischem WH-Mangel der USA lag bei 72% und war minimal kleiner als derjenige der vorliegenden Studie mit 73,2%. Eine Erklärung für die häufigere Überweisung von Jungen in Wachstumssprechstunden und die größere Anzahl an männlichen, mit rhGH-behandelten Patienten ist der soziale Druck bzgl. der KH, der Jungen stärker betrifft als Mädchen und durch kulturelle Konventionen beeinflusst wird [91]. Jungen mit Defiziten in der KH fallen in Relation zu der allgemeinen Bevölkerung und der mittleren elterlichen Zielgröße stärker auf als Mädchen, während bei diesen eine kleine KH gesellschaftlich eher akzeptiert wird [91; 110]. Jedoch muss darauf verwiesen werden, dass es wichtig ist Geschlechterbias zu berichtigen, um verzögerte oder fehlende Diagnosen von im Wachstum zurückgebliebenen Mädchen zu vermeiden und um darüber hinaus eine potentielle Überbehandlung von

Jungen abzuwenden [91]. Bei den adipösen Patienten kann das fast ausgeglichene Geschlechterverhältnis auf die allgemeinen psychosozialen Beeinträchtigungen und Komorbiditäten zurückgeführt werden [253], die möglicherweise eine klinische Vorstellung beider Geschlechter in gleichem Umfang bedingen.

Die Unterteilung der Patientengruppe mit Kleinwuchs erfolgte je nach ursächlich vorliegender Erkrankung in GHD, pGHD, SGA und UTS. Die adipösen Patienten wiesen ausschließlich eine primäre Adipositas auf. Alle Diagnosen wurden gemäß der gültigen Leitlinie und klinikinternen Richtlinien gestellt und beinhalteten die Indikation zu einer rhGH-Therapie bzw. LI [1; 4; 14]. Eine Besonderheit ergab sich bei der Unterscheidung der GHD- und pGHD-Patienten, die die S2e-Leitlinie (2014) zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter [4] nicht vornimmt. Dieses Vorgehen begründete sich in dem großen Zeitraum der Datenerfassung von 11 Jahren. An der Studie teilgenommene Patienten aus den Anfängen dieser Zeit (1999), die einen WH-Mangel aufwiesen, aber nicht alle der heutzutage gültigen Diagnosekriterien bei Akteneinsicht erfüllten, wurden mit „partiell GHD“ (pGHD) bezeichnet. Kontrastierend zu den GHD-Patienten konnte eine zweite Patientenuntergruppe aufgestellt werden von der durch das nur teilweise Erfüllen der Kriterien angenommen wurde, einen etwas milderen Schweregrad des WH-Mangels aufzuweisen und folglich unter den Patienten dem Gesunden am nächsten zu kommen. Auch wenn die Leitlinie den Begriff „partieller GHD“ nicht beinhaltet, ist dieser durchaus in der Literatur zu finden. Tauber et al. (2003) [240] untersuchten in einer prospektiven Studie  $n = 91$  Jugendliche ein Jahr nach Abschluss ihrer rhGH-Therapie. Sie bezeichneten ebenso die Patientenkohorte mit pGHD, die keinen schwerwiegenden WH-Mangel aufwies und verstanden darunter einen max. WH-Spiegel von 5–10  $\mu\text{g/l}$ . Eine besondere Stellung nahm des Weiteren die Patientenuntergruppe mit UTS ein, die sich lediglich aus weiblichen Individuen zusammensetzte und dadurch das kleinste Patientenkollektiv bildete. Unter den von Hughes et al. 2007 [110] untersuchten  $n = 1485$  Patienten fand sich ebenso nur ein kleiner Anteil an UTS-Patientinnen mit 14,9%. Dieser Anteil war jedoch etwas größer als derjenige der UTS-Patientinnen der vorliegenden Studie mit 9,1% ( $n = 23$ ). Um die Validität der beobachteten GU-Besonderheiten der UTS-Mädchen realitätsgetreu beurteilen

zu können, wurden ebenso gesunde Mädchen in die Studie eingeschlossen. Diese dienten primär als RG zu den UTS-Patientinnen, deren Patientenprofil sie am nächsten kommen sollten (bzgl. Gruppengröße, Alter, BMI etc.). Sekundär kamen ihre Daten in einer erweiterten Analyse im Vergleich mit den anderen kleinwüchsigen und adipösen Patientinnen zur Anwendung. Daher rührt die in der Gesamtgegenüberstellung (krank vs. gesund) relativ geringe Anzahl der gesunden Mädchen von  $N = 20$ . Das künftige Erfassen einer größeren Datenmenge gesunder Kinder wird sich jedoch u.a. aus ethischen Gründen oder wegen mangelnder Einwilligung schwierig gestalten.

Hinsichtlich der basalen anthropometrischen Stammdaten war die Patientengruppe mit Kleinwuchs geschlechtsübergreifend im Median jünger, leichter und kleiner und verfügte über einen niedrigeren medianen BMI-Wert als die adipöse Patientengruppe (WHP:  $n = 252$ , Alter 1 = 6,56 Jahre, KG 1 = 16,2 kg, KH 1 = 106 cm, BMI 1 = 14,86 kg/m<sup>2</sup> vs. ADIP:  $n = 318$ , Alter 1 = 11,82 Jahre, KG 1 = 71,2 kg, KH 1 = 156 cm, BMI 1 = 28,72 kg/m<sup>2</sup>). Dies war auch unter Intervention zu beobachten. Die kleineren Daten der kleinwüchsigen Patienten begründen sich neben den jeweiligen Patientencharakteristika (vgl. Kap. 1.3 und 1.4) in ihrem deutlich geringeren medianen Alter verglichen mit den adipösen Patienten. Dieses ergab sich aus dem Kleinwuchs-spezifischen Ausschluss von pubertären Kindern. Es wurden lediglich präpubertäre kleinwüchsige Kinder ab dem 3. LJ. eingeschlossen und mit rhGH behandelt, um zielführend das beste Therapieansprechen in dieser Altersspanne abbilden zu können. Hintergrund dieser Überlegung bildete das sog. Infancy, Childhood and Puberty Model (ICP-Model) von Karlberg aus dem Jahre 1989 [119]. Die Infancy-Wachstumsphase der ersten drei Jahre stellt eine Dezeleration des fetalen Wachstums dar und fällt intraindividuell unterschiedlich stark aus [13; 119]. Sie wird hauptsächlich durch den Einfluss der Ernährung bestimmt, während sich eine Störung der WH-IGF-I-Achse nur bei schwerem Hormonmangel zeigt [13; 119]. Um zum einen diese Wachstumsschwankungen auszuschließen und zum anderen bei den WH-Mangel-Patienten den Fokus auf die Hormonachse legen zu können, wurden in die vorliegende Studie nur kleinwüchsige Kinder ab dem 3. LJ. aufgenommen. Ähnlich verhält es sich mit dem Puberty-Wachstum, das sich bzgl. des zeitlichen Ablaufs

und Tempos höchst variabel gestaltet und neben dem WH wesentlich durch Sexualhormone beeinflusst wird [13; 119]. Carel et al. [30] bezogen sich auf diese Problematik in einer Studie von 1997, in der die Ergebnisse von  $n = 6373$  WH-Stimulationstests in Frankreich von 1973–1989 zu Beginn einer rhGH-Therapie von  $n = 3233$  Kindern untersucht wurden. Sie sprachen von Problemen bei der Diagnosestellung eines WH-Mangels im pubertären Alter und nannten als Grund hierfür die unterschiedlich hohen WH-Werte in diesem Alter aufgrund von Tempovarianten der Pubertät. Um dieser pubertären Wachstumsvariabilität zu entgehen und das größtmögliche Ansprechen auf rhGH erreichen zu können, nahmen an der vorliegenden Studie ausschließlich präpubertäre kleinwüchsige Kinder teil. Zumal das WH in dieser Childhood-Phase der wesentliche Wachstumsregulator ist und der WH-Mangel daher am besten in dieser Altersspanne diagnostiziert werden kann [13; 119].

Bei den adipösen Patienten galt es angesichts der steigenden gesundheitlichen Folgen, wie sie u.a. die Murnauer Komorbiditätsstudie [151] von 1998–2001 beschrieb, nicht nur Kinder, sondern auch Jugendliche in die vorliegende Studie mitaufzunehmen. Heutzutage ist etwa jedes 5. Kind, aber noch häufiger jeder 3. Jugendliche in Deutschland von Übergewicht betroffen [253]. Olds et al. (2011) [176] postulierten eine gewisse Stagnation der Adipositas-Prävalenz bei Kindern (von 1995–2008). Auch Blüher et al. (2011) [21] konnten dies bei jüngeren Kindern (4–7,99 Jahre) von 2004–2008 in Deutschland feststellen. Demgegenüber zeigten Blüher et al. [21] eine deutliche Zunahme adipöser Jugendlicher auf (v.a. 2000–2004). Folglich war der Einschluss pubertärer Patienten zur effektiven Behandlung in der Arbeit besonders wichtig.

Die anthropometrischen Stammdaten der RG lagen im Median zwischen den beiden Patientengruppen (RG:  $N = 20$ , KG 1: 25,9 kg, KH 1: 131,5 cm, BMI 1: 15,7 kg/m<sup>2</sup>). Dies ist u.a. auf ihr ebenfalls zwischen den Patienten befindliches medianes Alter (RG  $\text{Alter 1}$ : 8,2 Jahre) und den damit einhergehenden altersabhängigen, anthropometrischen Beziehungen zurückzuführen.

### 4.2 Basaler Grundumsatz vor Interventionsbeginn

Mit dem Erfassen der basalen GU-Werte vor Initiierung der rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und der LI bei Adipositas sollte der Ausgangszustand von insbesondere GU und Körperzusammensetzung abgebildet werden. Der Fokus der basalen Analyse wurde auf den GU und das Überprüfen etwaiger Determinanten gelegt. Angemerkt werden sollte, dass in der vorliegenden Studie der Median aufgrund der nichtvorhandenen NV die Berechnungsgrundlage bildete. Einige Studien des literarischen Vergleichs rechneten jedoch mit dem MW ( $\pm$  SD) ihrer Daten. Unter Beachtung der unterschiedlichen Rechnungsgrundlage wird in dieser Arbeit dennoch ein orientierender Wertevergleich unternommen. Des Weiteren bezogen sich manche Studien auf den gemessenen REE und nicht auf den GU. Jedoch wurde in einigen Publikationen (z.B. von Nishimoto et al. (2012) [174]) darauf verwiesen, dass der REE nahezu identisch mit dem GU ist (vgl. Kap. 1.1.1). Dadurch ist die Gegenüberstellung mit den gemessenen GU-Werten dieser Studie möglich. Zur einheitlichen Darstellung wird in dem gesamten Diskussionskapitel stets der Begriff GU verwendet und dabei ist bei den GU-Werten der vorliegenden Arbeit meist der Median der jeweiligen Kohorte gemeint.

#### 4.2.1 Basaler Grundumsatz und die ihn determinierenden Faktoren bei Kleinwuchs

In dieser Studie lag ***geschlechts- und patientenuntergruppenübergreifend*** bei den Patienten mit Kleinwuchs ( $n = 252$ ) der basale GU vor rhGH-Therapiebeginn im Median bei 905 kcal/d (IQR: 775–1044 kcal/d). Vergleichbare Daten des GU von kleinwüchsigen Patienten im Kindesalter sind kaum verfügbar. Angesichts der weitreichenden Diagnose Kleinwuchs und der Vielzahl der dieses Symptom bedingenden ursächlichen Erkrankungen, existieren auch keine Studien zu exakt denselben kleinwüchsigen Untergruppen und deren GU wie in dieser Studie. Daher war diese Patientenkonstellation bislang einmalig bzgl. der GU-Untersuchung, erschwert jedoch die fundierte vergleichende und kritische Gegenüberstellung mit ähnlichen Daten der wissenschaftlichen Forschung.

In einer japanischen Studie von Nishimoto et al. (2012) [174] wurde der GU von  $n = 30$  kleinwüchsigen Kindern ( $SD KH_{\text{altersbezogen}} \leq -2$ , kein WH-Mangel) sowie einer gesunden Kontrollgruppe ( $n = 13$  Kinder) gemessen. Nishimoto et al. konnten im Median einen GU der kleinwüchsigen Patienten von 860 kcal/d festhalten. In vergleichender Betrachtung war der gemessene GU der kleinwüchsigen Patienten der hier vorliegenden Studie um nur 5% (im Median 45 kcal/d) größer und somit nahezu identisch verglichen mit demjenigen der kleinwüchsigen Kohorte von Nishimoto et al.. Dieser kleine Unterschied kann kaum auf das Alter sowie die anthropometrischen Daten (KG und KH) zurückgeführt werden, da diese gut miteinander übereinstimmen (z.B. ausschließlich präpubertäre Patienten, vgl. Alter Kleinwuchs, Nishimoto et al. =  $6,1 \pm 1,7$  Jahre vs. medianes Alter Kleinwuchs, vorliegende Studie = 6,56 Jahre). Auch die Methodik der indirekten Kalorimetrie mit Haube wurde in beiden Studien angewandt und lieferte somit vergleichbare Daten. Neben den ethnischen Unterschieden kann eine Erklärung für die GU-Abweichung von dem japanischen kleinwüchsigen Patientenkollektiv darin bestehen, dass dieses keine für den Kleinwuchs ursächliche Grunderkrankungen aufwies im Gegensatz zu den hier diagnostizierten kleinwüchsigen GHD-, pGHD-, SGA- und UTS-Patienten. Dadurch spielt die Primärerkrankung möglicherweise bzgl. dieses GU-Unterschiedes eine entscheidende Rolle (s.u.). Zudem wurde in der japanischen Studie keine Messung der Körperzusammensetzung und hierunter insbesondere der LBM durchgeführt, die aufgrund ihrer engen Beziehung zu dem GU die verschiedenen GU-Werte erklären kann (vgl. Kap. 1.1.4 und s.u.: Je größer die LBM, desto höher der GU.). Im Hinblick auf die mangelnde Datenlage des GU bei Kleinwuchs, bietet die japanische Studie trotz einzelner Abweichungen im Studiendesign (Primärerkrankungen und fehlende LBM) die Möglichkeit die gemessenen GU-Werte einem Patientenkollektiv mit einer ebenso kleinen KH gegenüberstellen zu können. Aufgrund der nur geringfügigen Differenzen im GU der hier untersuchten und der japanischen Kinder, kann letztlich sichergestellt werden, dass mit dieser Arbeit valide GU-Messergebnisse erzeugt wurden. Eine gemeinsame Erfassung des GU mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube und der Körperzusammensetzung durch BIA strebten Wren et al. [269] bereits 1997 an. Sie untersuchten diese Parameter von  $n = 15$  kleinwüchsigen Patienten (altersgezogene

KH  $\leq -1,5$  SD) und  $n = 15$  normalgroßen Kindern aus Guatemala (mittleres Alter =  $5,5 \pm 0,9$  Jahre). Bei den kleinwüchsigen Patienten zeigte sich ein mittlerer GU von  $907 \pm 90$  kcal/d. Es wird ersichtlich, dass der GU der kleinwüchsigen Kinder aus Guatemala nur minimal größer war als bei den hier untersuchten Kindern (mittlerer GU Kleinwuchs, Wren et al. =  $907 \pm 90$  kcal/d vs. medianer GU Kleinwuchs, vorliegende Arbeit =  $905$  kcal/d). Folglich ist eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu konstatieren. Hierzu tragen u.a. die großen Ähnlichkeiten im Alter und den anthropometrischen Daten sowie nur kleine Abweichungen in der Körperzusammensetzung bei (mittlere FFM Kleinwuchs, Wren et al. =  $14,5 \pm 1,5$  kg und mittlere FM Kleinwuchs, Wren et al. =  $2,3 \pm 0,5$  kg vs. mediane LBM Kleinwuchs, vorliegende Arbeit =  $12,47$  kg und mediane FM Kleinwuchs, vorliegende Arbeit =  $3,82$  kg, s.u.: Anstieg dieser Parameter führten zur GU-Zunahme). In der hier durchgeführten Studie wurde lediglich die LBM bestimmt, die einen Anteil der FFM darstellt (vgl. Kap. 1.2.1) und somit von Grund auf kleiner ist als die FFM. Jedoch muss zusätzlich von einer etwas geringeren LBM der in dieser Arbeit analysierten Patientenuntergruppen als bei den guatemalischen kleinwüchsigen Kindern ausgegangen werden, da eine niedrige LBM ein klinisches Charakteristikum der vorliegenden Grunderkrankungen mit Kleinwuchs ist (vgl. Kap. 1.3). Zusammenfassend stimmt das Studiendesign (Patientenkollektiv, Methodik etc.) von Nishimoto et al. [174] und Wren et al. [269] bis auf das Vorliegen eines Kleinwuchses ohne ursächliche Primärerkrankung weitestgehend sehr gut mit der hier durchgeführten Arbeit überein. Jedoch konnte durch das zusätzliche Erfassen der Körperzusammensetzung von Wren et al. eine weitere Ähnlichkeit mit der vorliegenden Arbeit sichergestellt werden. Dies spiegelt sich in der besseren Übereinstimmung der gemessenen GU-Werte der hier untersuchten kleinwüchsigen Patienten mit den Ergebnissen der Studie von Wren et al. wieder, verglichen mit der japanischen Studie.

Zu Studienbeginn wurde die Hypothese formuliert, dass der basale GU bei Jungen größer war als bei Mädchen. Diese **Geschlechterdifferenz** bestätigte sich in der analytischen Datenauswertung der kleinwüchsigen Patienten mit einem im Median um etwa 9% größeren basalen GU der Jungen ( $n = 160$ ) verglichen mit den Mädchen ( $n = 92$ ). Arciero et al. (1993) [5] und Ferraro et al. (1992) [61]

beobachteten ebenso diese Geschlechterabweichung im GU von Erwachsenen. Arciero et al. (1993) [5] konnten den um 23% kleineren GU der Frauen nicht auf Abweichungen in der Körperzusammensetzung oder der körperlichen Fitness zurückführen. Letztlich sahen sie in diesem ein geschlechtsspezifisches Charakteristikum. Ferraro et al. (1992) [61] erklärten sich ihre geschlechtsspezifische GU-Differenz von 5–10% u.a. durch die thermogenetischen Eigenschaften der Sexualhormone, die den größeren GU bei Männern ausmachen würden. Die in der vorliegenden Studie ebenso erfassten Geschlechterunterschiede im GU der kleinwüchsigen Patienten können den Sexualhormonen jedoch nicht komplett zugeschrieben werden, da es sich ausschließlich um präpubertäre Kinder handelte. Denn laut Goran et al. (1994) [80] sind in diesem jungen Alter keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Spiegel der Sexualhormone zu erwarten. Die dennoch in der Arbeit bereits im Kindesalter festgestellten geschlechtsspezifischen GU-Unterschiede lassen sich somit nicht nach Ferraro et al. [61] begründen. Auch Goran et al. (1994) [80] fanden für ihre deklarierte GU-Abweichung bei gesunden präpubertären Kindern (ca. 7% höherer GU bei den Jungen) keine Erklärung. Letztlich wird angenommen, dass in der vorliegenden Studie die LBM, die bei den kleinwüchsigen Jungen deutlich größer ausfiel als bei den Mädchen, den GU-Unterschied entscheidend determinierte.

Im Unterschied zu den bereits vorgestellten GU-Untersuchungen an idiopathisch kleinwüchsigen Kindern aus Japan und Guatemala, bot die hier erfolgte Studie erstmals einen Einblick in den basalen GU von kleinwüchsigen Patienten mit drei verschiedenen ätiologischen Grunderkrankungen: GHD, pGHD, SGA und UTS. In der vergleichenden Betrachtung des GU dieser **Patientenuntergruppen**, fiel basal ein außerordentlich hoher medianer GU der UTS-Patientinnen (n = 23) von 1082 kcal/d auf, der sogar den medianen GU aller kleinwüchsigen Jungen überschritt. Diese Besonderheit im GU der UTS-Mädchen gilt es gesondert in Kap. 4.5 zu diskutieren. Geschlechtsübergreifend war bei den pGHD-Patienten (n = 101) der von der Größenordnung nachfolgende mediane GU-Wert mit 930 kcal/d festzuhalten. Von dieser Untergruppe wurde angenommen unter den Patienten hinsichtlich des metabolischen Haushaltes dem gesunden Zustand am nächsten zu kommen. Ein Vergleich mit den GU-Werten der gesunden Kohorten aus den

bereits angeführten Studien von Nishimoto et al. [174] und Wren et al. [269] zeigte, dass der GU der vorliegenden pGHD-Patienten zwar aufgrund der bestehenden pathologischen Komponente (WH-Mangel) kleiner war, aber sich dennoch der gesunden Größenordnung annäherte (vgl. medianer GU<sub>pGHD, vorliegende Arbeit</sub> = 930 kcal/d, medianer GU<sub>gesund, Nishimoto et al.</sub> = 950 kcal/d und mittlerer GU<sub>gesund, Wren et al.</sub> = 966±127kcal/d). Bei den SGA- (n = 66) und nachfolgend den GHD-Patienten (n = 62) konnten die kleinsten medianen GU-Werte erhoben werden, was u.a. daher rührt, dass diese im Median jünger, kleiner und leichter waren sowie über eine ähnlich kleine LBM und FM verfügten. Auch Sepúlveda et al. (2013) [229] untersuchten den GU von n = 67 chilenischen Kindern (mittleres Alter = 6,7±0,5 Jahre) mit einem sehr geringen Geburtsgewicht (very low birth weight infants, birth weight <1500 g), von denen n = 40 AGA (appropriate for gestational age) und n = 27 SGA waren. Ebenso wie in der vorliegenden Studie konnten Sepúlveda et al. bei den SGA-Kindern ein kleineres KG und KH sowie einen niedrigeren GU festhalten verglichen mit dem gesünderen Kollektiv (AGA). Der mediane GU der chilenischen SGA-Patienten lag mit 950 kcal/d deutlich über demjenigen der vorliegenden Studie mit 828 kcal/d. Dies kann über das etwas höhere Alter und die deutlich größere FFM der SGA-Patienten von Sepúlveda erklärt werden (trotz Angabe der LBM der vorliegenden SGA-Patienten, vgl. mediane LBM<sub>SGA, vorliegende Arbeit</sub> = 12,15 kg, mediane FFM<sub>SGA, Sepúlveda et al.</sub> = 18,5 kg). In der nach Geschlecht getrennten Untersuchung wiesen sowohl die Jungen als auch die Mädchen in der GHD-Untergruppe die kleinsten medianen GU-Werte vor Beginn der rhGH-Therapie der Arbeit auf. Vergleichbare Daten dieser pädiatrischen Kleinwuchsdiagnosegruppe sind in der Literatur nahezu nicht zu finden. Lediglich eine Studie von Vaisman et al. [247] beschäftigte sich 1994 mit dem GU vor und unter rhGH-Therapie von n = 10 präpubertären Jungen (6,2–9,5 Jahre) mit einer subnormalen spontanen WH-Sekretion (WH-Peak im Clonidin-Stimulationstest >10 µg/l, aber mittlere WH-Konzentration über 24 h <3,2 µg/l). Der mittlere GU dieser Jungen betrug vor rhGH-Therapie 843±78 kcal/d und kam folglich dem medianen basalen GU der GHD-Jungen der vorliegenden Studie (n = 43) mit 882 kcal/d sehr nahe. Überblickend zeichnet sich ein, wenn auch auf

einer spärlichen Datenlage beruhender Trend hin zu einem kleinen GU bei substituitionsbedürftigem WH-Mangel ab.

Die Abhängigkeit des GU vom **Lebensalter** wurde auch in den Studien von Goran et al. (1994) [80], Molnár et al. (1997) [161] und Kaneko et al. (2013) [117] festgehalten. Molnár et al. [161] bemerkten einen progressiven GU-Anstieg von adipösen und normalgewichtigen Kindern zwischen 9,5–16,5 Jahren ( $n = 371$ ), wie auch hier v.a. bei den Jungen. Kaneko et al. [117] untersuchten den GU von  $n = 221$  gesunden japanischen Kindern und Jugendlichen in fünf verschiedenen Altersgruppen und zeichneten hierbei eine GU-Zunahme von der jüngsten zur ältesten Gruppe auf. Diese Erkenntnisse aus der Literatur stimmen mit der in der Arbeit vorliegenden stark positiven Korrelation des GU mit dem Alter überein.

Die **KH** korrelierte in der hier durchgeführten Studie stark positiv mit dem GU. Die hieraus abgeleitete Hypothese, dass eine Wachstumsreduktion den GU von Kindern direkt reduziert, konnten Wilson et al. (2012) [264] nicht unterstützen. Vielmehr stellten sie einen geringeren Gesamtenergieumsatz und GU lediglich bei kleinwüchsigen Kindern mit zugleich reduzierter LBM fest. Wie schon im Ergebnisteil der Arbeit angedeutet, korreliert die KH folglich eher über die LBM mit dem GU und steht wahrscheinlich mit diesem nicht in direktem Zusammenhang.

Eine zentrale Annahme der vorliegenden Studie war, dass der GU in engem Zusammenhang mit der Körperzusammensetzung und insbesondere der sehr stoffwechselaktiven Muskelmasse stand (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.5). Wie in Kap. 1.2.1 erläutert, repräsentiert die **LBM** als reine Magermasse ohne BM am besten die Muskelmasse (beschrieben in [122; 164; 224]). Deshalb wurde in der Arbeit großen Wert auf das Erheben der LBM gelegt. Jedoch wurde in vergleichbaren Studien meist nur die FFM gemessen. Dabei wurde die Differenzierung der keineswegs identischen Begrifflichkeiten FFM und LBM oftmals nicht berücksichtigt. Hiervon distanzierte sich die vorliegende Arbeit und strebte stets fokussierend das Ermitteln der LBM an, um Muskelmasse und GU möglichst präzise und ohne Einfluss der BM untersuchen zu können. Diese Abweichung von der Literatur, erschwert die direkte Gegenüberstellung mit Ergebnissen anderer Autoren. Unter Beachtung der erwähnten Tatsache, dass die LBM als Teil der FFM per se kleiner

ist als diese, ist dennoch der Vergleich der vorliegenden Resultate mit denen anderer Studien legitimiert. Dass die LBM und FFM mit zunehmenden Alter ansteigen, erkannten auch Deurenberg et al. (1990) [48] durch Messung der Körperzusammensetzung von  $n = 246$  Kindern und jungen Erwachsenen (7–25 Jahre) mittels Densitometrie. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede im GU konnten in dieser Arbeit auch bei der LBM mit einer im Median um ca. 14% größeren männlichen LBM beobachtet werden. Nielsen et al. (2000) [172] stellten mittels DXA bei gesunden Erwachsenen ( $n = 253$ ) eine um ca. 44% größere FFM der Männer verglichen mit den Frauen fest. Die Frage nach bereits im Kindesalter ersichtlichen LBM-Differenzen bzgl. des Geschlechts konnte nach Gutin et al. (1996) [93] eher verneint werden, da die LBM ihrer 9–11-jährigen gesunden Jungen sich kaum von derjenigen der Mädchen differenzierte. Deurenberg et al. (1990) [48] konnten bei ihrem Kollektiv aus Kindern und jungen Erwachsenen LBM-Geschlechterunterschiede festhalten, die jedoch erst ab einem Alter von 13 Jahren besonders offensichtlich wurden. Hiervon wich die vorliegende Studie deutlich ab. Denn in dieser Arbeit waren die Geschlechterunterschiede der LBM bereits in einem medianen Alter von 6,56 Jahren der kleinwüchsigen Patienten ersichtlich, obwohl die Differenz der medianen LBM aller kleinwüchsigen Mädchen zu derjenigen der Jungen sogar noch durch die im Median große LBM der UTS-Mädchen geschmälert wurde. So kann letztlich konstatiert werden, dass die kleinwüchsigen Mädchen (v.a. SGA und GHD) in dieser Studie von der charakteristischen Reduktion der LBM stärker betroffen waren als die Jungen mit Kleinwuchs. Innerhalb der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen der durchgeführten Studie verteilten sich die LBM-Werte beinahe identisch zu der Größenrangordnung des GU. Die UTS-Mädchen ( $n = 9$ ) verfügten über einen LBM-Median von 12,91 kg. Inwiefern diese große LBM und die von Wells et al. (2013) [261] gesehenen Veränderungen im Muskelmetabolismus dieser Patientinnen zu einem ebenfalls großen GU beitragen wird in Kap. 4.5 diskutiert. Goran et al. (1994) [80] analysierten die Determinanten des GU von  $n = 113$  gesunden präpubertären Kindern (3,9–7,8 Jahre) und schlussfolgerte aus ihren Ergebnissen, dass neben dem Alter und der FM besonders die FFM eine wichtige GU-Einflussgröße war. Die mittlere FFM ihrer gesunden Kinder betrug 15,7 kg und war geringfügig höher

als die mediane LBM der hier analysierten pGHD-Patienten ( $n = 35$ ) mit 14,53 kg. Beachtet werden muss jedoch, dass die von Goran et al. nicht erhobene LBM der gesunden Kohorte geringer ausfallen würde als deren gemessene FFM und sich die LBM dann vermutlich in einer ähnlichen Größenordnung wie die mediane LBM der vorliegenden pGHD-Kinder bewegen würde. Dieser Vergleich zeigt, dass analog zu den GU-Werten die pGHD-Kinder sich auch hinsichtlich ihrer LBM-Werte dem Gesunden annäherten. Die niedrigsten LBM-Werte wurden bei den SGA- ( $n = 25$ ) und GHD-Patienten ( $n = 18$ ) gemessen, was überwiegend auf deren im Median deutlich jüngeres Alter verglichen mit der pGHD- und UTS-Untergruppe zurückgeführt werden kann. Diese kleine LBM der SGA- und GHD-Patienten fällt nicht nur innerhalb des Patientenkollektives auf, sondern auch in dem weiterreichenden Literaturvergleich mit der Körperzusammensetzung gesunder Kinder. Die von Gutin et al. (1996) [93] mittels DXA gemessenen FFM-Werte ihres 9–11-jährigen gesunden Kollektives ( $n = 43$ ) waren verglichen mit den LBM-Werten der SGA- und GHD-Patienten deutlich größer als die erwartete Differenz (vgl. mittlere FFM<sub>gesund</sub>: ♂ = 28,21 kg und ♀ = 28,95 kg vs. mediane LBM<sub>SGA</sub>: ♂ = 13,19 kg und ♀ = 11,65 kg sowie mediane LBM<sub>GHD</sub>: ♂ = 12,16 kg und ♀ = 12,22 kg). Diese Erkenntnis wurde bereits in anderen Studien erlangt. So beschrieben Boot et al. 1997 [23] für Kinder mit WH-Mangel eine geringere LBM (mittlerer SDS LBM = -2,72) und eine erhöhte FM (mittlerer SDS FM = -0,02), gemessen mit DXA. Für SGA erarbeiteten sich Schweizer et al. (2008) [223] mittels peripherer quantitativer Computertomografie (pQCT) denselben Sachverhalt (mittlerer SDS Muskelfläche<sub>altersbezogen</sub> = -2,87 und mittlerer SDS Fettfläche<sub>altersbezogen</sub> = -0,66). Diese Normabweichung der Körperzusammensetzung kann als ein klinisches Charakteristikum der Patienten mit SGA und GHD angesehen werden und konnte auch in der hier durchgeführten Studie unter anderen kleinwüchsigen Patienten bestätigt werden. Der bereits bekannte Einfluss der FFM auf den GU [98; 140] sollte auch an vorliegendem Patientenkollektiv und RG anhand der gemessenen LBM analysiert werden, um hierüber den basalen GU und dessen Verhalten im Interventionsverlauf besser verstehen zu können. Es zeigte sich in der Arbeit durch Erfassen des Spearman'schen Korrelationskoeffizient  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,65$  eine stark positive Korrelation von LBM und GU ( $r_{s \text{ ♂}} =$

0,63 und  $r_s \text{♀} = 0,6$ ). Diese starke Abhängigkeit konnten für die FFM auch Ferraro et al. (1992) [61] mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $r^2 = 0,69$  und Arciero et al. (1993) [5] mit  $r^2 = 0,81$  ( $r^2 \text{♂} = 0,74$  und  $r^2 \text{♀} = 0,90$ ) bei gesunden Erwachsenen nachweisen. Folglich war der Zusammenhang von LBM und GU bei kleinwüchsigen Kindern und hierunter bei solchen mit WH-Mangel (GHD:  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,65$ , pGHD:  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,56$ ) stark, aber etwas schwächer als bei gesunden Erwachsenen. Die nun verifizierte Hypothese: je größer die LBM, desto höher der GU, warf Fragen nach dem ursächlichen Hintergrund auf. Möglicherweise nimmt hierbei der Proteinmetabolismus und seine Umsatzrate eine bedeutende Rolle ein. Gemäß der Lehre von den Körperkompartimenten ist die zu ca. 70% aus Proteinen bestehende BCM das Kompartiment der Proteinsynthesekapazität (vgl. Kap. 1.2.1). Da die Muskelmasse einen Teil der BCM einnimmt und etwa 40% des Körpereiwisses enthält, kann davon ausgegangen werden [164], dass diese und folglich auch die LBM in engem Zusammenhang mit dem Proteinhaushalt stehen. So konnten auch Schweizer et al. (2008) [223] aufzeigen, dass SGA-Patienten mit einer deutlichen Beeinträchtigung im Proteinmetabolismus auch eine geringe Muskelmasse aufweisen. Inwiefern der Proteinumsatz den GU beeinflusst untersuchten Welle et al. 1990 [260] anhand von  $n = 47$  gesunden jungen Erwachsenen (19–33 Jahre) durch Verabreichen einer L-[1- $^{13}\text{C}$ ]-Leucin-Infusion (essentielle Aminosäure). Sie erfassten eine stark positive Korrelation zwischen dem Leucin-Fluss im postabsorptiven Zustand (Index der Proteolyse) und dem GU sowie dem nicht-oxidierten Anteil des Leucin-Flusses (Index der Proteinsynthese) und dem GU. Diese Ergebnisse bekräftigen die Überlegung, dass der Zusammenhang von LBM bzw. Muskelmasse und GU vermutlich durch den Proteinumsatz bedingt ist.

Resümierend deklarierten Molnár et al. (1997) [161] die FFM, FM, das Geschlecht und Alter als die wichtigsten Determinanten des GU. Sie forderten Anpassungen ihrer Ergebnisse sobald Daten von anderen Kindern mit abweichender KH, Alter und Geschlecht vorliegen. Diese lieferte die vorliegende Studie mit dem Ergebnis, dass neben dem Geschlecht und Alter, auch die Patientenuntergruppe und v.a. die LBM besonders wichtige GU-Einflussgrößen darstellen.

### 4.2.2 Basaler Grundumsatz und seine beeinflussenden Variablen bei Adipositas

Der **geschlechtsübergreifende** basale GU der adipösen Patientengruppe (n = 318) betrug im Median in der vorliegenden Studie 1350 kcal/d (IQR: 1164–1588 kcal/d). Die Datenlage bzgl. des GU von adipösen Patienten ist verglichen mit den kleinwüchsigen Patienten etwas umfassender. Ein Grund hierfür ist der seit langem bekannte und bedeutende Stellenwert des Energiehaushaltes im Rahmen einer Adipositas (vgl. Kap. 1.4.2 und 1.4.5). In einer früheren Studie von Maffei et al. [143] wurde im Jahre 1993 der GU mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube und die Körperzusammensetzung durch Messung der Hautfaltendicke von adipösen (n = 33, KG: 90%–119% des für die KH erwarteten KG) und normalgewichtigen Kindern (n = 97, KG:  $\geq 120\%$  des für die KH erwarteten KG) aus Italien in einem Alter von 6–10 Jahren erfasst. Der mittlere GU der adipösen Gruppe wurde mit etwa  $1160 \pm 91$  kcal/d (von kJ/d in kcal/d umgerechnet) notiert. Resultierend übertraf der mediane GU-Wert der hier untersuchten adipösen Patienten um ca. 16% (im Median 190 kcal/d) deutlich das Ergebnis der adipösen Gruppe von Maffei et al.. Ein wichtiger Grund ist das größere Alter. Während Maffei et al. ausschließlich präpubertäre adipöse Kinder einschlossen (mittleres Alter = 8,00 Jahre), wurden in die vorliegende Studie präpubertäre, pubertäre und postpubertäre adipöse Patienten aufgenommen (medianes Alter = 11,82 Jahre). Mit diesem Altersunterschied in Verbindung stehend, sorgen u.a. auch die im Median kleineren FFM-Werte der italienischen adipösen Kinder für die Abweichung ihres GU von demjenigen der vorliegenden Studie (vgl. mittlere FFM Adipositas, Maffei et al. =  $28,1 \pm 4,2$  kg vs. LBM Adipositas, vorliegende Studie = 34,61 kg). Die Feststellung dieser beiden im Altersspektrum nicht optimal miteinander übereinstimmenden Patientengruppen mit Adipositas verlangt zur besseren Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Patientenkollektiv nach einer Vergleichskohorte etwas höheren Alters. Eine solche war bei Molnár et al. (1995) [160] zu finden. Sie beschäftigten sich mit dem GU von adipösen und nicht-adipösen Jugendlichen (n = 371, 10–16 Jahre). Mithilfe der indirekten Kalorimetrie mit Haube wurde ein mittlere GU der adipösen Jungen von etwa  $1726 \pm 292$  kcal/d (umgerechnet von kJ/d) und der adipösen Mädchen von  $1593 \pm 264$  kcal/d gemessen. Diese erhobenen

GU-Werte der adipösen Jugendlichen waren um ca. 23% (im Median: 310 kcal/d) größer als diejenigen der hier untersuchten adipösen Jungen und Mädchen (vgl. mediane GU ♂ = 1460 kcal/d und mediane GU ♀ = 1280 kcal/d). Auch diese GU-Differenz wird höchstwahrscheinlich entscheidend durch Unterschiede im Alter und der FFM bestimmt. Denn nun ist das mediane Alter und die LBM der vorliegenden Patientengruppe geringer als in der Vergleichsstudie, was sich u.a. in einem ebenfalls niedrigeren GU zeigt (mediane LBM ♂ Kleinwuchs, vorliegende Arbeit = 36,47 kg und mediane LBM ♀ Kleinwuchs, vorliegende Arbeit = 33,21 kg vs. mittlere LBM ♂ Kleinwuchs, Molnár et al. = 48,1±11,8 kg und mittlere LBM ♀ Kleinwuchs, Molnár et al. = 44,9±9,2 kg). Die beiden genannten Studien wurden in den 1990er Jahren durchgeführt, während die hier vorliegende Arbeit Daten von adipösen Patienten ab dem Jahr 2007 analysierte. Doch in den letzten Jahrzehnten ist zum einen die Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter merklich gestiegen und zum anderen konnte unter den adipösen Patienten ein Trend hin zu einem vermehrten Auftreten von einem KG in den oberen Gewichtsklassen (u.a. extreme Adipositas) beobachtet werden (vgl. Kap. 1.4.1). Dadurch gilt es die hier analysierten Daten auch mit Untersuchungsergebnisse des 21. Jahrhunderts zu vergleichen, um etwaige demografische Veränderungen zu beachten. Eine jüngste Studie von Hofsteenge et al. (2010) [106] befasste sich ebenfalls mit dem GU von adipösen Jugendlichen (n = 121, 12–18 Jahre). Dabei verfolgte sie das Ziel zuerst den GU und die Körperzusammensetzung des adipösen Kollektives apparativ (indirekte Kalorimetrie mit Haube und DXA) zu messen und anschließend mithilfe des gemessenen GU aus einer Sammlung von Formeln diejenige auszuwählen, mit der der GU am realitätsgetreuesten errechnet werden konnte. Dies war auch eine Zielsetzung der vorliegenden Studie. Die Ergebnisse werden in Kap. 4.4.2 diskutiert. Hofsteenge et al. konnten bei den im Mittel 14,4±1,7 Jahre alten Jugendlichen mit Adipositas insgesamt einen mittleren GU von 1887±291 kcal/d (♂ western = 2040±302, ♂ non-western = 1956±288, ♀ western = 1865±248, ♀ non-western = 1769±263) sowie eine FFM von 55,2±10,2 kg (♂ western = 58,0±12,9, ♂ non-western = 54,9±14,0, ♀ western = 54,6±7,2, ♀ non-western = 53,9±7,1) erheben. Die Größenordnung des GU und der FFM dieser adipösen Jugendlichen übertreffen

auch in diesem literarischen Vergleich den GU und die LBM der vorliegenden adipösen Patienten. Erklärt werden kann dies, wie zuvor bei Molnár et al., durch das deutlich höhere Alter bei Hofsteenge et al.. Interessant ist die Gegenüberstellung der Ergebnisse von Molnár et al. 1995 und Hofsteenge et al. 2010. Es zeigte sich innerhalb dieser Zeitspanne von 15 Jahren bei den sich im Alter ähnelnden Untersuchungskollektiven (mittleres Alter Molnár et al. = 13,0 Jahre vs. mittleres Alter Hofsteenge et al. = 14,4 Jahre) in der Kohorte von Hofsteenge et al. eine erkenntlich größere FFM, FM und auch höhere GU-Werte als bei Molnár et al. (vgl. Hofsteenge et al.: mittlere FFM = 55,2 kg, mittlere FM = 38,5 kg, mittlerer GU = 1887 kcal/d vs. Molnár et al.: mittlere FFM = 46,5 kg, mittlere FM = 28,55 kg, mittlerer GU = 1660 kcal/d). Dies kann zum einen durch den kleinen Altersunterschied, aber auch zum anderen auch durch den demografischen Wandel bzgl. des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens von Kindern und Jugendlichen bedingt sein, der eine Zunahme des KG und damit auch der FFM, FM sowie letztlich des GU nach sich zieht. Überblickend untersuchten Maffeis et al. [143] den GU und die Körperzusammensetzung von präpubertären adipösen Kindern, Molnár et al. [160] und Hofsteenge et al. [106] dagegen von Jugendlichen mit Adipositas. Eine diese beiden Lebensabschnitte vereinende Analyse des GU erfolgte in Annäherung bei Schmelzle et al. (2004, 4–15 Jahre) [209] und Tverskaya et al. (1998, 7–18 Jahre) [243] u.a. mit dem Ziel eine für ein großes pädiatrisches Alterspektrum passende Formel zur GU-Berechnung auszuwählen unter Einbeziehen der LBM. Die Erfassung des GU der nahezu kompletten Altersspanne pädiatrischer Patienten mit Adipositas von 4,32–19,00 Jahren bot lediglich die vorliegende Arbeit. Hinsichtlich der Frage nach dem Beitrag des GU an der Entstehung einer Adipositas wurde bereits in der Literatur wie beispielsweise in der früheren Studie von Griffiths et al. (1990) [90] konstatiert, dass ein erniedrigter GU ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Adipositas im Kindesalter ist (vgl. Kap. 1.4.2). In dieser Arbeit bestand bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen bereits eine manifeste Adipositas. Interessant wäre rückblickend für das adipöse Patientenkollektiv die Erfassung des GU vor der Manifestation der Adipositas gewesen, um zu überprüfen, ob dieses auch zuvor einen erniedrigten GU aufwies. Die hier im adipösen Zustand gemessenen GU-Werte waren von großer

Relevanz für das Vermeiden einer Aggravation der Adipositas. Aus diesen Daten kann folgende therapeutische Vorgehensstrategie entwickelt werden: Weißt ein adipöser Patient einen im unteren adipösen Bereich liegenden GU-Wert auf, mangelt es v.a. an körperlicher Aktivität. Um das Verschlechtern einer Adipositas zu umgehen, muss vorwiegend die Steigerung des Energieverbrauches angestrebt werden und somit der Therapieschwerpunkt auf die Bewegungstherapie gelegt werden. Anders ist bei einem im adipösen Vergleich großen GU zu verfahren. Hierbei muss die Energiezufuhr v.a. durch Ernährungstherapie reduziert werden.

Die Abhängigkeit des basalen GU von dem **Geschlecht** wurde bei den adipösen Patienten ebenfalls ersichtlich mit einem im Median um 14% größeren GU der Jungen. Auch Maffeis et al. [143] stellten eine Geschlechterdifferenz in Form eines größeren GU der adipösen Jungen um 0,43% fest, Molnár et al. [160] um 8% und Hofsteenge et al. [106] um 10%. Die bei Kleinwuchs erläuterte Erklärung von Ferraro et al. [61], dass die geschlechtsspezifischen GU-Unterschiede auf die Sexualhormone zurückzuführen sind, kommt bei den vorliegenden pubertären und postpubertären Patienten mit Adipositas durchaus in Betracht. Bei den jüngeren, präpubertären adipösen Patienten trägt hierzu jedoch höchstwahrscheinlich der Einfluss der ebenso geschlechtsspezifischen LBM-Werte bei.

Dass mit steigendem **Alter** der GU zunimmt, konnte auch bei den adipösen Patienten anhand einer stark positiven Korrelation beobachtet werden. Wie bei Kleinwuchs diskutiert, existieren hierzu übereinstimmende Ergebnisse in der Literatur (vgl. Kap. 4.2.1). Insbesondere die GU-Untersuchung von Molnár et al. [161] an adipösen Patienten ähnlichen Alters dient als gute Vergleichsstudie.

Die basalen **LBM**-Werte bildeten die Ausgangssituation der Körperzusammensetzung ab, deren Veränderung in Form einer LBM-Erhöhung ein wichtiges Ziel der Bewegungstherapie und der erfolgten LI war (vgl. Kap. 1.4.5 und 1.5.1). Eine Gegenüberstellung der medianen basalen LBM der adipösen Patientengruppe mit den Ergebnissen von Maffeis et al. [143], Molnár et al. [160] und Hofsteenge et al. [106] ist bereits erfolgt. Die gesehenen Unterschiede, die denen der GU-Verteilung ähnelten, sind v.a. auf das differierende Alter zurückzuführen.

Zudem wurden unterschiedliche Messmethoden eingesetzt. Während Hofsteenge et al. [106] die Körperzusammensetzung durch DXA eruierten, bedienten sich Maffeis et al. [143] und Molnár et al. [160] der Messung der Hautfaltendicke. Die Präzision dieser Methodik stellten Maffeis et al. [143] in Frage. Sie postulierten den Einsatz modernerer Messmethoden. Diesem Postulat ging die vorliegende Studie nach (vgl. Kap. 1.2). Eine Abhängigkeit der LBM von dem Alter und Geschlecht war, wie bei den kleinwüchsigen Patienten diskutiert, auch in der adipösen Gruppe ersichtlich. Der Einfluss der LBM auf den GU bei Adipositas konnte anhand einer stark positiven Korrelation mit einem Spearman'schen Korrelationskoeffizient von  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,76$  bewiesen werden. Bei Maffeis et al. [143] zeigte sich die Abhängigkeit ebenso, wenn auch etwas schwächer (Korrelationskoeffizient nach Pearson:  $r = 0,61$ ). Schmelzle et al. [209] errechneten für ihre adipöse Kohorte ( $n = 82$ ) mit  $r_{\text{Pearson}} = 0,78$  einen nahezu identischen Korrelationskoeffizienten wie in dieser Studie. Sie schlussfolgerten, dass die LBM mitunter die bedeutendste GU-Determinante darstellt. Diese Aussage unterstützt die Arbeit.

Des Weiteren wird laut Molnár et al. (1997) [161] der GU auch von der FM beeinflusst. Dass die relativ aufwendig zu erhebende FM durch den leicht zu berechnenden **BMI** repräsentiert werden kann, bestätigte das vorliegende Studienergebnis einer stark positiven Korrelation dieser beiden Parameter. Stellvertretend für die FM untersuchte die Arbeit den direkten Einfluss des BMI auf den GU. Es resultierte ein stark positiver Zusammenhang ( $r_{s \text{ gesamt}} = 0,62$ ). Diesen gilt es jedoch als kritisch zu erachten, da dieser wahrscheinlich durch das Einwirken der LBM entsteht. Denn mit Zunahme des BMI und somit der FM, konnte auch ein Anstieg der LBM erfasst werden (nachgewiesen durch stark positive Korrelation von FM und LBM mit  $r_{s \text{ gesamt}} = 0,83$ ). Der Einfluss der LBM auf den GU war stärker verglichen mit demjenigen des BMI bzw. der FM als stoffwechsellinaktives Gewebe auf den GU (vgl. Kap. 1.1.4). Zu dem Anstieg des GU unter BMI- bzw. FM-Zunahme trägt somit v.a. die einhergehende LBM-Erhöhung bei. Der direkte Zusammenhang von BMI bzw. FM und GU ist indirekt über die LBM bedingt.

Abschließend stellten sich in dieser Arbeit bei Adipositas das Geschlecht und Alter sowie ebenfalls v.a. die LBM als die wichtigsten GU-Determinanten heraus.

### 4.2.3 Vergleichende basale Gegenüberstellung von Kleinwuchs und Adipositas bzw. Referenzgruppe

Die **vergleichende Gegenüberstellung von Kleinwuchs und Adipositas** bzgl. des GU und seiner Determinanten diente dazu, markante und charakteristische Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen vor Interventionsbeginn aufzeichnen zu können. Die Erfassung von Daten einer weiblichen RG sollte eine Orientierung an dem Gesunden ermöglichen. Bei den kleinwüchsigen Patienten war der basale GU mehrheitlich kleiner als bei der adipösen Kohorte (vgl. medianer GU<sub>Kleinwuchs</sub> = 905 kcal/d vs. medianer GU<sub>Adipositas</sub> = 1350 kcal/d). Diese Diskrepanz ist durch Unterschiede im Alter (jüngeres Alter bei Kleinwuchs) und in der Konstitution (kleinere KH, KG, LBM, FM etc. bei Kleinwuchs) begründbar, denn, wie in den vorangegangenen Kapiteln erklärt, stieg mit Zunahme dieser Parameter auch der GU an. Innerhalb der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen wiesen die größte Entfernung zu dem medianen basalen GU der adipösen Gruppe die SGA- und GHD-Patienten auf, v.a. aufgrund der ebenfalls kleinen anthropometrischen Daten und LBM-Werte. Am geringsten wichen die UTS-Mädchen mit ihrem auffallend großen GU (siehe Kap. 4.5) und die pGHD-Kohorte ab.

Bei den weiblichen Patienten mit pGHD konnte die geringste Differenz zu dem gemessenen GU der **gesunden RG** gesehen werden. Dies bestätigt die Vermutung, dass die pGHD-Untergruppe in ihren klinischen Charakteristika dem Gesunden am nächsten kommt. In Bezug auf die GU-Höhe der gesunden Mädchen wurde zu Beginn erwartet, dass diese im Median zwischen den GU-Werten der Patientengruppen liegen wird (d.h. größer als bei Kleinwuchs und kleiner als bei Adipositas). Diese Vermutung basiert auf vergleichbare Daten der Literatur. So lag der mittlere GU des gesunden Kollektives bei Nishimoto et al. (2012) [174] und Wren et al. (1997) [269] jeweils über demjenigen der kleinwüchsigen Patienten. Bei Maffeis et al. (1993) [143] und Molnár et al. (1995) [160] ergab sich für die normalgewichtige gesunde Gruppe stets ein geringerer mittlerer GU verglichen mit den adipösen Patienten. Letztlich wurde bei den hier untersuchten gesunden Mädchen (N = 20) ein medianer basaler GU von 837 kcal/d (IQR: 759–880 kcal/d) gemessen, der sogar niedriger war als derjenige der kleinwüchsigen

Patientengruppe. Somit trifft die aus der Literatur hergeleitete GU-Größenrangordnung (zunehmend von Kleinwuchs - gesunde RG - Adipositas) für die vorliegende Studie nicht zu. Ein direkter Vergleich mit dem GU anderer gesunder Mädchen bietet die japanische Studie von Kaneko et al. (2013) [117], die sich mit dem GU gesunder Kinder und Jugendlicher getrennt nach verschiedenen Altersklassen beschäftigte. Der GU der weiblichen Individuen aus der Altersgruppe 6–14 Jahre ( $n = 73$ ), die der vorliegenden 6,3–11,6-jährigen RG (medianes Alter = 8,2 Jahre) am ehesten ähnelte, betrug im Mittel  $1133 \pm 104$  kcal/d. Der von Sun et al. (1998) [236] gemessene mittlere GU ihrer weißen gesunden Mädchen ( $n = 21$ , mittleres Alter:  $8,4 \pm 1,1$  Jahre) lag bei  $1280 \pm 221$  kcal/d. Folglich ist der mediane GU der hier untersuchten RG trotz der relativ guten Übereinstimmung im Alter deutlich geringer als die mittleren gesunden GU-Werte der beiden Vergleichsstudien. Die Differenz lässt sich auch über die LBM nicht erklären, denn diese befand sich hier bei den gesunden Mädchen mit im Median 25 kg in einem ähnlichen Größenbereich wie die mittlere FFM der gesunden Mädchen von Kaneko et al. (mittlere FFM  $\text{Kaneko et al.} = 26,3 \pm 2,9$  kg) und Sun et al. (mittlere FFM  $\text{Sun et al.} = 23,9 \pm 6,2$  kg). Die Erkenntnis, dass der GU der RG im Median zum einen wider Erwarten geringer war als derjenige der vorliegenden kleinwüchsigen sowie adipösen Patientengruppe und zum anderen auch kleiner war als vergleichbare GU-Werte anderer Studien, lässt die Frage nach der Ursache aufkommen. Wie in Kap. 1.1.4 erwähnt, wird der GU u.a. auch durch Stresssituationen mittels hormoneller Wirkmechanismen im Sinne einer GU-Zunahme beeinflusst. In diesem Zusammenhang fanden Schmidt et al. (1996) [212] heraus, dass die Angst ein dem GU-Anstieg zugrundeliegender psychischer Faktor darstellt. Dabei ist nach den Arbeiten von Charles Donald Spielberger (1966) [235] und Raymond Catell (1965) [31] zwischen der situationsbedingten Angst (Zustandsangst, *engl. trait anxiety*) und der Angst als Charaktereigenschaft (Eigenschaftsangst = Ängstlichkeit, *engl. trait anxiety*) zu unterscheiden. Schmidt et al. [212] erfassten den Grad der Eigenschaftsangst in einer Kohorte von  $n = 79$  gesunden männlichen Hochschulstudenten mithilfe des Ängstlichkeitstestes von Spielberger (State-Trait Anxiety Inventory). Anhand der Testergebnisse wurden die Studenten in zwei Gruppen unterteilt: 1. Gruppe mit großer Ängstlichkeit ( $\geq 1$  SD des Normwertes)

und 2. Gruppe mit geringerer Ängstlichkeit (<1 SD des Normwertes). In Folge wurde der GU gemessen, der sich bei der ängstlicheren Gruppe um ca. 6% (im Mittel 115 kcal/d) höher zeigte als bei der weniger ängstlichen Gruppe (mittlerer GU: Gruppe 1 große Ängstlichkeit =  $1944 \pm 260$  kcal/d vs. Gruppe 2 geringe Ängstlichkeit =  $1829 \pm 202$  kcal/d, umgerechnet von kcal/min). Hieraus schlossen Schmidt et al. [212], dass die Angst mit dem GU korreliert. Bei den vorliegenden Patientengruppen und der RG wurde zu Beginn der GU-Messung die Ängstlichkeitsausprägung nicht erfasst. Aber dennoch ist es vorstellbar, dass sowohl die Eigenschaftsangst als auch die Zustandsangst wichtige, die Höhe des GU definierenden Faktoren sind. So kann hinsichtlich der in dieser Studie zum Einsatz gekommenen Messmethoden angenommen werden, dass die indirekte Kalorimetrie mit Haube und die DXA für die untersuchten Kinder und Jugendlichen möglicherweise einen furchterregenden Charakter mit sich brachten und die Messungen eine gewisse Stresssituation erzeugten. Diese Zustandsangst ist höchstwahrscheinlich bei den Patientengruppen stärker ausgeprägt gewesen als bei den gesunden Mädchen, da sie keine Patienten waren, keine anderweitige Diagnostik und keine Therapie erhielten sowie im stetigen Bewusstsein der Studienteilnahme untersucht wurden. Zudem wurden sie innerhalb des Kollegen- und Freundeskreises der Mitarbeiter der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert und waren somit vertrauter mit den Untersuchungsleitern und der Messsituation. Resultierend trägt der geringere Angst- bzw. Stressgrad der RG wahrscheinlich zu ihren im Patientenvergleich geringeren GU-Werten bei.

Die rein weibliche RG wurde primär als Vergleichsgruppe für die UTS-Patientinnen rekrutiert. Da ein **Geschlechtsunterschied** im GU und der LBM bei den kleinwüchsigen und adipösen Patienten zu beobachten war, wurde in einer gesonderten Analyse gezielt der GU- und LBM-Vergleich zwischen allen an dieser Studie teilhabenden Mädchen (Kleinwuchs, Adipositas und RG) unternommen und diskutiert (siehe Kap. 4.5.1). Die GU-Geschlechterdifferenz in Form eines größeren medianen GU der Jungen war bei den kleinwüchsigen präpubertären Kindern etwas schwächer ausgeprägt als bei den adipösen Kindern und Jugendlichen dieser Arbeit. Hierzu tragen u.a. das differierende mediane Alter (vgl. medianes Alter Kleinwuchs = 6,56 Jahre vs. medianes Alter Adipositas = 11,82 Jahre), die

damit einhergegangenen Unterschiede im pubertären Reifegrad und die Wirkung der Sexualhormone bei (vgl. Ferraro et al. (1992) [61] und Kap. 4.2.1 und 4.2.2).

Eine Zunahme des GU und der LBM mit dem **Alter** konnte bei allen Studienteilnehmern gesehen werden. Daher rührt neben der krankheitsbedingten Veränderung der Körperzusammensetzung (vgl. Kap. 1.4 und 3.2.3.3) u.a. auch der große Unterschied in den **LBM**-Werten zwischen Kleinwuchs und Adipositas. So betrug die LBM der kleinwüchsigen Patienten im Median ca. ein Drittel der adipösen medianen LBM (vgl. mediane LBM<sub>Kleinwuchs</sub> = 12,47 kg vs. mediane LBM<sub>Adipositas</sub> = 34,61 kg). Analog zu der GU-Werte Verteilung, wiesen die SGA- und GHD-Patienten die größte und die UTS- sowie pGHD-Patienten den kleinsten Abstand zu der medianen adipösen LBM auf. Dies bekräftigt die enge Interaktion von GU und LBM. Jedoch darf die Höhe des GU nicht alleine über die korrespondierende Höhe der LBM erklärt werden. So wurde bei der RG zu Studienbeginn nicht nur bzgl. des GU, sondern auch hinsichtlich der LBM vermutet, dass diese sich im Median zwischen den kleinwüchsigen und adipösen medianen LBM-Werten einordnen lassen wird. Diese angenommene Größenrangordnung konnte im Gegensatz zu dem medianen GU für die medianen LBM bewiesen werden (vgl. mediane LBM<sub>Kleinwuchs</sub> = 12,47 kg vs. mediane LBM<sub>RG</sub> = 25,00 kg vs. mediane LBM<sub>Adipositas</sub> = 34,61 kg). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die LBM der UTS-Patientinnen verglichen mit der RG im Median kleiner war, ihr GU aber deutlich größer ausfiel. Dies lässt die Überlegung bzgl. eines neben der LBM ebenso den GU stark beeinflussenden Faktors, wie z.B. das Angst- und Stressniveau, aufkommen. Die gemessene mediane LBM der gesunden Mädchen stimmte gut mit Ergebnissen der FFM von gesunden Mädchen ähnlichen Alters aus anderen Studien überein, vgl. mittlere FFM<sub>Maffeis et al. (1993) [143]</sub> = 22,0±4,2 kg, mittlere FFM<sub>Sun et al. (1998) [236]</sub> = 23,9±6,2 kg und mittlere FFM<sub>Gutin et al. (1996) [93]</sub> = 28,95±5,85 kg. Hierbei sind die Unterschiede zwischen LBM und FFM sowie die verschiedenen Messmethoden (DXA vs. BIA) zu beachten. Abschließend muss die LBM als eine der Hauptdeterminanten des GU hervorgehoben werden, denn es zeigte sich in allen 3 Untersuchungskohorten eine ähnlich stark positive Korrelation von GU und LBM (vgl. Kleinwuchs:  $r_s = 0,65$ , Adipositas:  $r_s = 0,76$  und RG:  $r_s = 0,61$ ).

### 4.3 Grundumsatz unter Intervention

Die im Rahmen der jeweiligen Intervention gewonnenen Daten des ersten Kontrollintervalls nach 6 bzw. 4–12 Monaten und des zweiten Untersuchungszeitpunktes nach 12 bzw. 12–38 Monaten, sollten einen Einblick in die Veränderungen von v.a. GU und LBM unter rhGH bei Kleinwuchs und unter LI bei Adipositas ermöglichen. Für jeden Patienten wurde im Interventionsverlauf die Differenz des zu untersuchenden Parameters durch Subtraktion seiner Werte im entsprechenden Intervall errechnet. Der geschlechts- bzw. patienten(unter)gruppenspezifische Median aller Differenzen des Parameters wurde anschließend für das 1. und 2. Kontrollintervall errechnet und jeweils seine prozentuale Abweichung von dem medianen Ausgangswert angegeben. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, um die Veränderungen der Parameter möglichst individuell und realitätsgetreu erfassen zu können. Es wurde von der Betrachtung der reinen Differenzen der GU-Mediane zu den einzelnen Zeitpunkten abgesehen. In vergleichbaren Studien wurden jedoch oft diese Differenzen oder ihre prozentualen Anteile vom Ausgangswert angegeben, was eine direkte Gegenüberstellung mit den vorliegenden Ergebnissen etwas erschwert. Da allerdings beide Auswertungsmöglichkeiten Werte ähnlicher Größenordnung liefern, ist ein orientierender Vergleich der literarischen Daten mit diesen der Arbeit durchaus gestattet.

#### 4.3.1 Effekte der rhGH-Therapie auf Grundumsatz und Körperzusammensetzung bei Kleinwuchs

Bei den Patienten mit Kleinwuchs zeigte sich in der vorliegenden Studie über den gesamten Beobachtungszeitraum von 12 Monaten unter rhGH **geschlechter- und patientenuntergruppenübergreifend** mehrheitlich eine stetige Zunahme des GU (vgl. mediane GU-Werte im Verlauf bei Kleinwuchs: GU 1 = 905 kcal/d (n = 252), GU 2 = 996 kcal/d (n = 198), GU 3 = 1054 kcal/d (n = 217)). Die mediane positive GU-Differenz der gesamten kleinwüchsigen Patientengruppe betrug in den ersten 6 Monaten unter rhGH 104 kcal/d und in den danach folgenden weiteren 6 Monaten im Median 64 kcal/d. Dass das rhGH den Energiehaushalt

im Sinne einer Steigerung insbesondere des GU beeinflusst, konnten bereits im Jahre 1990 Ponting et al. [180] feststellen. Sie machten im Rahmen einer intravenösen Ernährungstherapie schwerstkranker Kinder ( $n = 15$ ) von dem positiven Effekt Gebrauch. Die erste Gruppe erhielt ein Placebo-Präparat, die zweite Gruppe das rhGH. Anschließend wurde der GU täglich über insgesamt sieben Tage gemessen. Eine kontinuierliche GU-Zunahme konnten sie im Vergleich zu Tag 1 (= 100%) bei der rhGH-Gruppe mit  $120,8 \pm 5,5\%$  am 7. Tag erfassen, während bei der Placebo-Gruppe der GU über den Beobachtungszeitraum am 7. Tag nahezu stabil war mit  $98,9 \pm 2,7\%$ . Sie schlossen u.a. daraus, dass das rhGH die Verwertung der intravenösen Substrate bei schwerstkranken Patienten unterstützen kann. Low et al. (2001) [142] untersuchten die Auswirkungen der rhGH-Therapie auf den GU und das Wachstum von  $n = 79$  schwerbrandverletzten Kindern. Sie strebten durch die Gabe von rhGH (Dauer: 10–75 Tage) an, die mit einer Verbrennung verbundenen, niedrigen WH-Plasmaspiegel und die resultierende Wachstumsverzögerung vermeiden zu können. Sie zeigten auf, dass das rhGH vor einer Wachstumsverzögerung schützte, der GU aber in den ersten 12 Wochen unverändert hoch blieb. Da sich die untersuchten Patienten wegen ihrer Verbrennung von Grund auf in einem hypermetabolischen Zustand befanden, wurde der GU in der Studie von Low et al. nicht alleine durch das rhGH, sondern auch durch weitere krankheitsbedingte Faktoren beeinflusst. In der vorliegenden Studie wurde durch die Wahl bestimmter Ausschlusskriterien jedoch darauf geachtet, dass der GU der Patientengruppen lediglich durch ihre klinischen Charakteristika sowie durch die Intervention verändert werden konnte. Daher bietet die Studie von Low et al. keine adäquate Vergleichsgrundlage für die hier erhobenen GU-Werte. Das Studiendesign von Gregory et al. (1991) [89] kommt der vorliegenden Studie dagegen sehr nahe. Sie erhoben den GU und die Körperzusammensetzung von  $n = 15$  kleinwüchsigen Kindern (mittleres Alter: 10,18 Jahre) vor Beginn der rhGH-Therapie und nach 6 Wochen unter rhGH. Eine mittlere Zunahme des GU um ca. 12% wurde in diesem Zeitraum festgehalten (mittlerer GU zu Beginn =  $977 \pm 34$  kcal/d, mittlerer GU nach 6 Wochen =  $1092 \pm 38$  kcal/d, umgerechnet von kJ/d). Diese entspricht exakt dem GU-Anstieg, der sich in der vorlie-

genden Studie innerhalb von 6 Monaten unter rhGH bei den kleinwüchsigen Patienten zeigte. Gregory et al. forderten weitere Studien, die Veränderungen von GU und Körperzusammensetzung unter rhGH im Langzeittherapieverlauf erfassen, um die rhGH-Wirksamkeit auf die Wachstumsverbesserung vorhersagen zu können. Dieser Forderung kam die Arbeit durch eine Verlaufsbeobachtung von GU und Körperzusammensetzung in den ersten 12 Monate unter rhGH nach. **Im ersten 6-monatigen Intervall** konnte in der durchgeführten Studie ein deutlich stärkerer GU-Zuwachs der kleinwüchsigen Patienten vernommen werden, verglichen mit der **Kontrollmessung nach 12 Monaten**. In den ersten 6 Monaten stieg der GU im Median um 12% (mediane GU-Differenz = 104 kcal/d, n = 198) an, nach weiteren 6 Monaten mit 6% nur noch um die Hälfte (mediane GU-Differenz = 64 kcal/d, n = 217). Vaisman (1994) et al. [247] erhoben über 6 Monate jeweils in 2-monatigem Abstand den GU und die Körperzusammensetzung von einer Kohorte präpubertärer Jungen mit subnormal spontaner WH-Sekretion (6,2–9,5 Jahre, n = 10). Sie konnten einen signifikanten Anstieg des GU in diesem Zeitraum nachweisen. Die stärkste GU-Zunahme um im Mittel 15% lag dabei in den ersten zwei Monaten vor. Diese ähnelt dem GU-Anstieg um im Median 12% in den ersten 6 Monaten der kleinwüchsigen Patienten in der hier durchgeführten Studie. Ab dem 4. Monaten verzeichneten Vaisman et al. eine Abschwächung des Zuwachses von GU und Körperzusammensetzung. Die vorliegende Studie erfasste den GU erst nach 6 Monaten unter rhGH und nicht schon früher. Interessant wäre gewesen, ob in dem 6-monatigen Intervall der größte GU-Anstieg auch in den ersten beiden Monaten vorlag und ob bereits innerhalb dieser 6 Monate die GU-Zunahme langsam abzuklingen begann. Der Rückgang in der Stärke des GU-Anstieges, der laut Vaisman et al. tendenziell ab dem 4. Monaten zu beginnen schien, konnte in der vorliegenden Studie nach 12 Monaten unter rhGH bei allen kleinwüchsigen Patienten im Median gesehen werden.

Die basal erfasste **GU-Geschlechterdifferenz** war auch unter rhGH zu beobachten. Die kleinwüchsigen Jungen wiesen über den gesamten Beobachtungszeitraum stets einen größeren medianen GU auf als die Mädchen mit Kleinwuchs. Dies ist auf ihren im Median größeren GU-Ausgangswert vor rhGH-Behandlungs-

beginn zurückzuführen (vgl. Kap. 4.2.1). In den ersten 6 Monaten war der mediane GU-Anstieg bei den kleinwüchsigen Mädchen minimal stärker ausgeprägt (vgl. mediane GU-Differenz: ♂ = 11%, n = 127 vs. ♀ = 12%, n = 71), führte aber verglichen mit den Jungen nicht zu einem absolut größeren medianen GU zum 2. Kontrollzeitpunkt. Ab dem 6. Monat ließ der Effekt bei den Mädchen nach, so dass die Jungen mit Kleinwuchs im Median einen größeren prozentualen GU-Zuwachs zeigten (vgl. mediane GU-Differenz: ♂ = 9%, n = 138 vs. ♀ = 3%, n = 58). Grund hierfür kann u.a. ihre im Geschlechtervergleich höhere LBM-Zunahme sein (s.u.).

In der **patientenuntergruppenspezifischen** Betrachtung lagen nach 6 Monaten unter rhGH analog zu dem basalen GU die höchsten Werte erneut bei den UTS- und den pGHD-Patienten vor, während die SGA- und GHD-Untergruppe die kleinsten GU-Werte vorwies. Dies kann durch die vor rhGH-Gabe identische GU-Größenverteilung bedingt sein und ist gemäß Kap. 4.2.1 begründbar. Nach 12 Monaten war diese Rangordnung ebenfalls bei den kleinwüchsigen Jungen, aber nicht bei den Mädchen mit Kleinwuchs zu beobachten. Die GHD-Mädchen wiesen nach den UTS-Patientinnen den nächsthöheren medianen GU auf, was durch ihre vergleichsweise sehr große GU-Zunahme im ersten Beobachtungsintervall erklärbar ist. Von größerer Relevanz als die Betrachtung der absoluten GU-Medianwerte zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten war der Vergleich der unterschiedlichen GU-Zuwachsstärken zwischen den Patientenuntergruppen. Bei den GHD-Patienten war im ersten Kontrollintervall die größte mediane positive GU-Differenz zu verzeichnen (mediane GU-Zunahme der GHD-Patientengruppe: ♂ = 14% und ♀ = 27%), nachfolgend bei den SGA-, pGHD- und UTS-Patienten. Im 2. Intervall nach 12 Monaten ergab sich bei den kleinwüchsigen Jungen eine ähnliche Rangordnung in der Ausprägung der GU-Erhöhung. Die GHD-Patientinnen zeigten allerdings eine erkenntlich nachlassende GU-Zuwachsstärke auf (mediane GU-Differenz bei GHD ♀: im 1. Intervall = 27%, im 2. Intervall = 5%). Bei den Mädchen mit UTS schien diese sich nach 12 Monaten unter rhGH zu stabilisieren und bei SGA sogar etwas rückläufig zu sein. Diese Beobachtung stimmt mit den Resultaten der bereits erwähnten Studie von Vaisman (1994) et

al. [247], dass in den ersten zwei Monaten unter rhGH der stärkste GU-Anstieg zu verzeichnen ist und es ab dem 4. Therapiemonat zu einer Abnahme des GU-Zuwachses kommt, weitestgehend überein. Weitere Studien bzgl. der Erfassung des GU unter rhGH-Therapie bei Kindern mit WH-Mangel liegen in der Literatur nur sehr spärlich vor. Einige vergleichbare Untersuchungen an Erwachsenen sind insbesondere aus den 1990er zu finden (z.B. Snel et al. (1995) [232] und Chong et al. (1994) [34]). Snel et al. [232] analysierten diesen Sachverhalt 1995 an  $n = 30$  erwachsenen Patienten mit WH-Mangel. In den ersten 6 Monaten wurde im Mittel ein Zuwachs des GU von initial  $1246 \pm 92$  kcal/d auf  $1539 \pm 102$  kcal/d aufgezeichnet, was einer mittleren GU-Zunahme um ca. 23% entsprach. Dieser Wert liegt somit zwischen dem prozentualen medianen GU-Zuwachs der vorliegenden kleinwüchsigen Jungen und Mädchen. Geschlechtsübergreifend fiel die mediane GU-Zunahme der GHD-Patienten jedoch etwas geringer aus als bei den Erwachsenen von Snel et al.. Bei einem solchen Vergleich des GU und der Körperzusammensetzung zwischen Kindern und Erwachsenen ist dies jedoch zwangsläufig durch den Altersunterschied bedingt. Die Gegenüberstellung mit der Studie von Snel et al. zeigt allerdings, dass die große GU-Zunahme nach 6-monatiger rhGH-Therapie der GHD-Kinder in dieser Arbeit zahlenmäßig annähernd mit derjenigen von Erwachsenen mit der identischen Diagnose vergleichbar ist und dass diese Größenordnung möglicherweise für einen WH-Mangel charakteristisch ist. Eine GU-Verlaufsuntersuchung von Kindern unter rhGH, die im Studiendesign mit dieser Arbeit weitestgehend übereinstimmt, liefert lediglich die oben erwähnte Studie von Vaisman (1994) et al. [247]. Die von ihnen untersuchten präpubertären Jungen mit subnormal spontaner WH-Sekretion ( $n = 10$ ) verfügten unter rhGH über einen GU-Anstieg von zu Beginn im Mittel  $843 \pm 78$  kcal/d auf  $1042 \pm 120$  kcal/d. Diese GU-Veränderung kommt derjenigen der GHD-Jungen der vorliegenden Studie ( $n = 36$ ) von im Median initial  $882$  kcal/d auf  $1018$  kcal/d sehr nahe. Anhand dieses Vergleiches kann von valide erfassten Messergebnissen der GHD-Patienten dieser Arbeit ausgegangen werden. Vaisman et al. analysierten das GU-Verhalten unter rhGH aber ausschließlich an kleinwüchsigen Jungen mit defizienter WH-Sekretion und berücksichtigten weibliche Patientinnen nicht, so dass für die GHD-Mädchen der durchgeführten Studie eine

Vergleichskohorte fehlte. Diese gilt es durch weiterführende Studien noch aufzustellen. Die Patientenuntergruppen mit SGA, pGHD und UTS verfügten besonders im 1. Kontrollintervall über einen deutlich geringeren medianen GU-Anstieg verglichen mit den Ergebnissen der GHD-Kohorte. Dies ist möglicherweise durch eine größere Wirkkraft des rhGH und somit durch ein stärker ausgeprägtes Therapieansprechen bei GHD bedingt.

Es kann konstatiert werden, dass die Höhe des GU-Anstieges unter rhGH durch die Patientenuntergruppe und ihr charakteristisches Ansprechen auf diese Behandlung bestimmt wird (je stärker, desto größer der GU-Zuwachs). In der UTS-Untergruppe war besonders auffallend zu beobachten, dass diese in beiden Intervallen unter allen kleinwüchsigen Patienten die größten medianen GU-Werte aufwies, ihr medianer GU-Zuwachs jedoch jeweils am kleinsten ausfiel. Vergleichbare Daten anderer Studien und mögliche Begründungsansätze liefert Kap. 4.5.2. Zusammenfassend kann die zu Beginn dieser Arbeit aufgestellte Hypothese eines GU-Zuwachses der kleinwüchsigen Patientengruppe unter rhGH-Therapie (vgl. Kap. 1.5.1) nicht nur durch die gewonnenen Resultate bewiesen werden, sondern auch im literarischen Vergleich bestätigt werden.

Letztlich stellt sich die Frage nach den **Wirkmechanismen des rhGH**, die zu der stetig beobachteten GU-Zunahme der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen im ersten Behandlungsjahr führen konnten. Aufgrund des basal nachgewiesenen starken Zusammenhangs von GU und Körperzusammensetzung, wird angenommen, dass der für den GU-Anstieg bedeutendste Effekt des rhGH in der Veränderung der Körperzusammensetzung und hierunter v.a. in der Zunahme der LBM liegt. Gestützt wird diese Annahme durch Erkenntnisse anderer Studien. Boot et al. (1997) [23] stellten bei einem Patientenkollektiv (n = 40) mit WH-Mangel unter 2-jähriger rhGH-Therapie eine Zunahme der KH, Knochenmineraldichte und Muskelmasse bei gleichzeitiger Abnahme der FM fest. Kuromaru et al. (1998) [130] konnten diese rhGH-induzierten Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei n = 94 Kindern mit WH-Mangel ebenfalls bemerken. Im Jahre 1998 vermuteten Leger et al. [139], dass Gewebe wie FM und Muskelmasse beson-

ders sensitiv auf rhGH reagieren. Basierend auf den Ergebnissen der untersuchten kleinwüchsigen Kinder mit SGA (n = 14), schrieben sie dem rhGH metabolische Aktivitäten zu, die eine Abnahme der FM, Zunahme der FFM und der Muskelkraft sowie eine vermehrte Natriumretention einschließen. Das gleiche Verhalten der FM und Muskelmasse unter rhGH bei SGA-Kindern wurde in einigen weiteren Studien wie von Martin et al. (2009) [147] und Schweizer et al. (2007 [222] sowie 2008 [223]) ebenfalls beschrieben. Leger et al. [139] und Schweizer et al. (2008) [223] präzisierten die Ursache der Veränderung der Körperzusammensetzung, indem sie die FM-Reduktion durch den katabolen Effekt des rhGH bzw. IGF-I und die Verbesserung des Proteinmetabolismus sowie folglich die Zunahme der Muskelmasse durch den anabolen Effekt bedingt sahen. Schweizer et al. [223] ergänzten, dass die kleinwüchsigen Patienten mit der stärksten Beeinträchtigung im Proteinmetabolismus und damit der geringsten Muskelmasse am meisten von der rhGH-Therapie profitieren werden. Gravholt et al. (2002) [88] konnten die gleichen Veränderungen von FM und FFM bzw. LBM bei 9,5–14,8-jährigen Mädchen mit UTS (n = 12) im Rahmen einer 2-monatigen rhGH-Gabe festhalten. In allen genannten Studien wurde für die jeweils untersuchte kleinwüchsige Patientenuntergruppe unter rhGH eine Muskelmasse-Zunahme beobachtet (ersichtlich anhand eines FFM- bzw. LBM-Anstieges).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte im ersten rhGH-Therapiejahr geschlechts- und patientenuntergruppenübergreifend ein kontinuierlicher Anstieg der **LBM-Werte** registriert werden (vgl. mediane LBM-Werte im Verlauf bei Kleinwuchs: LBM 1 = 12,47 kg (n = 89), LBM 2 = 14,59 kg (n = 37), LBM 3 = 15,94 kg (n = 71)). Auch Gregory et al. (1991) [89] bemerkten neben der GU-Zunahme im Rahmen der 6-wöchigen rhGH-Behandlung ihres Untersuchungskollektives ein Zuwachs in den FFM-Werten von initial im Mittel  $19,83 \pm 1,44$  kg auf  $21,2 \pm 1,57$  kg. Ihre deutlich größere LBM nach 6 Wochen verglichen mit derjenigen des vorliegenden kleinwüchsigen Kollektives nach 6 Monaten ist durch das größere mittlere Alter bei Gregory et al. mit 10,18 Jahren erklärbar. Dennoch ist die zu verzeichnende LBM-Zunahme der hier untersuchten Patienten mit Kleinwuchs deutlich größer im 6-monatigen Intervall als diejenige der Kohorte von Gregory et al.

(vgl. mediane LBM-Zunahme vorliegende Studie = 19% vs. mittlere LBM-Zunahme Gregory et al. = 7%). Ursächlich hierfür kann der längere Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie sein, der wahrscheinlich den Effekt des rhGH auf die LBM am stärksten und vollständigsten abbildet. Denn nach diesen ersten 6 Monaten unter rhGH wird analog zu dem Verhalten des GU erkenntlich, dass sich die Stärke des LBM-Anstieges abflachte. Ähnlich hierzu konstatierten Schweizer et al. (2008) [223] im Rahmen einer rhGH-Therapie von n = 34 präpubertären kleinwüchsigen Kindern mit SGA ebenfalls in den ersten 6 Behandlungsmonaten die größte Zunahme der Muskelmasse (größter Zuwachs der Muskelfläche). Kuromaru et al. (1998) [130] zeichneten eine kontinuierliche LBM-Zunahme von n = 62 Patienten mit idiopathischem WH-Mangel vor rhGH-Therapiebeginn und nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten auf. Sie fanden einen deutlich stärkeren LBM-Anstieg um ca. 13% in den ersten 6 Monaten verglichen mit den danach folgenden 6 Monaten um ca. 7%. Dies steht in Einklang mit der vorliegenden Studie. Kuromaru et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass die LBM im ersten 3-monatigen Intervall am meisten an Zuwachs erfährt. Folglich kann sowohl in dieser Arbeit als auch in vergleichbaren Studien eine ähnliche Veränderung von LBM und GU in Form eines deutlich steileren Anstieges in den ersten 6 Monaten unter rhGH und hierunter insbesondere in den ersten beiden bzw. drei Monaten gesehen werden (vgl. Vaisman (1994) et al. [247]). Eine LBM-Geschlechterdifferenz unter rhGH-Therapie nach 6 Monaten lag entsprechend der GU-Werte vor. Die mediane absolute LBM und die mediane LBM-Differenz im ersten Therapieintervall erwiesen sich bei den kleinwüchsigen Jungen als größer verglichen mit den Mädchen. Dies kann durch die größeren LBM-Ausgangswerte der Jungen vor Therapiebeginn erklärt werden (vgl. Kap. 4.2.1). Der große LBM-Zuwachs der Jungen im 1. Untersuchungsintervall, der ein sensitiveres Ansprechen der männlichen LBM auf rhGH vermuten lässt, trägt höchstwahrscheinlich im 2. Intervall zu ihrem im Geschlechtervergleich eindeutig höheren GU-Anstieg bei (s.o.). Gemäß Gregory et al. (1991) [89] führt das rhGH nicht nur zu einer Zunahme der FFM bzw. LBM, sondern steigert auch deren metabolische Aktivität, was sich in dieser Arbeit anhand einer Zunahme des GU widerspiegelt. Innerhalb der kleinwüchsigen Patientenuntergruppen verfügten geschlechtsunabhängig nach 6-monatiger

rhGH-Gabe die UTS- und pGHD-Patienten jeweils über eine größere mediane LBM als die Patienten mit SGA und GHD. Dies entspricht dem Verhalten des GU, weshalb konstatiert werden kann, dass die unterschiedliche Höhe der LBM in den einzelnen kleinwüchsigen Patientenuntergruppen diejenige des GU abbildet. Die steilste mediane LBM-Erhöhung im 1. Kontrollintervall lag analog zu dem GU bei den GHD-Patientinnen mit 22% vor, aber auch bei den SGA-Jungen mit 26%. Diese prozentualen medianen Zunahmen der LBM sind nicht gänzlich identisch mit denjenigen des GU, was darauf aufmerksam werden lässt, dass andere die Höhe des GU bestimmende Faktoren nicht außer Acht zu lassen sind. Kuromaru et al. [130] untersuchten Patienten mit idiopathischem WH-Mangel (mittleres Alter:  $\sigma = 9,7 \pm 2,7$  Jahre und  $\text{♀} = 9,6 \pm 2,4$  Jahre). Diese verfügten vor rhGH-Gabe über eine mittlere LBM von 22,7 kg, die sich nach 6 Monaten unter rhGH auf 25,6 kg erhöhte (vgl. GHD-Patienten vorliegende Studie: mediane LBM 1 = 12,19 kg und mediane LBM 2 = 14,9 kg). Durch die altersbedingte Zunahme der LBM (vgl. Kap. 3.2.1.2) sind bei den älteren Patienten von Kuromaru et al. größere mittlere LBM-Werte zu verzeichnen. Der prozentuale LBM-Anstieg ist jedoch in der vorliegenden GHD-Kohorte größer als bei Kuromaru et al. (22% vs. 13%). Dies suggeriert möglicherweise ein stärkeres Ansprechen der LBM auf das rhGH bei jüngeren Patienten. Auch in der Verlaufserfassung der LBM unter rhGH wiesen die UTS-Mädchen die größten absoluten Medianwerte auf, aber die kleinste Zunahme im jeweiligen Intervall. Es zeigt sich ein ähnliches Verhalten zu dem GU, das in Kap. 4.5.2 gesondert diskutiert wird. Ob der jeweilige Umfang der LBM- und GU-Zunahme auch direkt voneinander abhängig waren, wurde mittels Korrelationsanalyse überprüft. Es ergab sich für die gesamte kleinwüchsige Patientengruppe geschlechtsübergreifend eine nur schwache Korrelation mit  $r_s = 0,12$ . Speziell bei den GHD- und UTS-Patienten zeigte sich allerdings ein stark positiver Zusammenhang (GHD:  $r_s = 0,79$  und UTS:  $r_s = 0,5$ ). Diese Erkenntnis erlaubt es in der Praxis beim Erfassen der Änderung von einem Parameter (GU oder LBM), auf den Umfang des sich gleichverhaltenden, anderen Parameters zu schließen.

Schlussfolgernd können die in der Literatur beschriebenen Veränderungen der anthropometrischen Maße (KH-Zunahme und BMI-Reduktion) und der Körperzusammensetzung (LBM-Anstieg und FM-Abnahme) unter rhGH auch in der vorliegenden Studie gesehen werden. Das Neuartige der Arbeit war das Verknüpfen dieser Veränderungen mit dem überwiegend gleichsinnigen Verhalten des GU unter rhGH bei kleinwüchsigen GHD-, pGHD-, SGA- und UTS-Patienten. Das in Kap. 1.5.1 aufgestellte Gedankenkonstrukt, in dem die GU-Zunahme unter rhGH v.a. durch den LBM-Anstieg erklärt wurde, kann anhand der Ergebnisse dieser Studie bestätigt werden.

Letztlich sollte mit der GU-Erhebung unter rhGH überprüft werden, ob sich anhand der GU-Veränderungen der Effekt und Erfolg einer rhGH-Therapie vorher-sagen ließen und der GU als Kontrollinstrument für eine ausreichende Therapie-sicherheit sorgen konnte. Nach präziser Analyse des GU-Verhaltens kann davon ausgegangen werden, dass die GU-Zunahme mitunter rhGH-bedingt ist. Folglich stellt der GU ein gewisser Prädiktor des rhGH-Therapieeffektes und -erfolges dar. Dies gilt v.a. für die ersten 6 Behandlungsmonate und für die kleinwüchsige Pa-tientenuntergruppe mit GHD. Durch seine zwar kostenintensive aber vergleichs-weise non-invasive Messung (kein Einsatz von Röntgenstrahlen verglichen mit DXA) eignet sich der GU orientierend zur regelmäßigen Überwachung der rhGH-Therapie. Als alleiniges Kontrollinstrument ist er aufgrund seiner individuellen Va-riabilität nicht sicher genug. Jedoch könnte die Interpretation der GU-Werte im Kontext weiterer Parameter (anthropometrische Daten, Körperzusammenset-zung etc.) zur Optimierung der rhGH-Therapie beitragen.

### 4.3.2 Änderung des Grundumsatzes und der Körperzusammensetzung unter Lebensstilintervention bei Adipositas

In der adipösen Patientengruppe der hier durchgeführten Studie konnte **bei beiden Geschlechtern** (n = 87) für die ersten 4–12 Monate der LI eine mediane GU-Zunahme um ca. 5% (mediane GU-Differenz = +62 kcal/d) aufgezeichnet werden. Diese Entwicklung des GU hielt jedoch nur für den besagten Zeitraum an. Denn innerhalb des 2. Beobachtungsintervalls nach 12–38 Monaten war ein tendenzieller Rückgang des GU-Anstieges unter LI mit einer medianen GU-Abnahme um ca. 3% (mediane GU-Differenz = -38 kcal/d) festzuhalten (vgl. mediane GU-Werte im Verlauf bei Adipositas: GU 1 = 1350 kcal/d (n = 318), GU 2 = 1468 kcal/d (n = 87), GU 3 = 1434 kcal/d (n = 53)). Lazzer et al. [138] führten 2005 in Frankreich ebenfalls eine Intervention zur Gewichtsreduktion von adipösen Jugendlichen über insgesamt 9 Monate durch. Sie untergliederten ihre Kohorte in zwei Interventionsgruppen. Die 1. Gruppe (n = 22) nahm in einer spezialisierten Einrichtung an einem vorgegebenen gewichtsreduzierenden Programm (moderate Energiereduktion (Nahrungsumstellung) und regelmäßige körperliche Aktivität) teil. Die 2. Gruppe (n = 20) setzte ein solches Programm unter zusätzlicher medizinischer und diätetischer Beratung zu Hause alleine um. Die Körperzusammensetzung und der GU wurden zu Beginn, nach 4 Monaten, zum Abschluss der Intervention nach 9 Monaten sowie 4 und 16 Monate nach Beendigung gemessen. Der GU der 1. Gruppe zeigte in den ersten vier Monaten eine Abnahme um 6,7%, die über die 9-monatige Intervention anhielt. Eine signifikante GU-Zunahme von 5% konnten Lazzer et al. in dieser Gruppe zwischen 4 und 16 Monaten nach Interventionsabschluss nachweisen. Die 2. Gruppe verfügte während des 25-monatigen Beobachtungszeitraums über eine Zunahme des GU von insgesamt 10%. Die in der vorliegenden Studie erfolgte LI umfasste ähnlich wie bei Lazzer et al. ernährungs- und bewegungstherapeutische Elemente. Umgesetzt wurden die Maßnahmen zu Hause im gewohnten sozialen Umfeld der Patienten. Ambulante Vorstellungen zur Gewährleistung einer optimalen individuellen Betreuung fanden regelmäßig statt. Somit kommt die vorliegende LI der 2. Gruppe von Lazzer et al. am nächsten, möglicherweise mit einer etwas intensiveren Überwachung (ähnlich der Gruppe 1). Die GU-Zunahme der

Gruppe 1 mit 5% entspricht exakt derjenigen der vorliegenden adipösen Patienten. Allerdings lag diese bei der Gruppe 1 von Lazzer et al. erst nach Beendigung der Intervention (nach 13–25 Monaten) vor, während ein GU-Anstieg in der vorliegenden Studie bereits zu Beginn innerhalb des ersten Beobachtungsintervalls aufgezeichnet werden konnte. Dieses GU-Verhalten ähnelt der 2. Gruppe von Lazzer et al., die ebenfalls von Beginn an eine Zunahme des GU, wenn auch etwas stärker mit 10%, aufwies. Folglich sind die Resultate der hier durchgeführten Intervention bzgl. der GU-Veränderung weitestgehend mit beiden Gruppen von Lazzer et al. zu vereinen und nehmen eine dazwischenliegende Stellung ein.

Insgesamt ist jedoch eine direkte Gegenüberstellung der hier erfassten GU-Veränderung unter LI mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien aus der Literatur erschwert, denn die Art und Weise der Interventionsmaßnahmen und deren Umsetzung differieren in den einzelnen Studien oftmals deutlich untereinander und von der vorliegenden LI. Somit kann eine präzise Vergleichsgrundlage kaum geschaffen werden. Das Konzept der hier erfolgten LI basierte auf einem multimodalen Therapieansatz, der die Ernährungstherapie in Form einer Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie mit Steigerung der körperlichen Aktivität vereinte (ähnlich wie bei Lazzer et al. [138]). Einige Studien der Literatur untersuchten das Verhalten des GU oftmals lediglich im Rahmen einer der beiden Therapieansätze, die einzeln für sich ausgeführt, die Ausprägung der GU-Veränderung erheblich unterschiedlich beeinflussen. So kann angenommen werden, dass eine vorwiegend auf Bewegungssteigerung fußende Intervention zu einer GU-Zunahme führt (vgl. Studie von Meucci et al. (2013) [158]), während eine reine Restriktion der Nahrungs- bzw. Energiezufuhr durch diätetische Maßnahmen den GU deutlich reduziert (vgl. Studie von Menozzi et al. (2000) [157]). Meucci et al. (2013) [158] führten während der Sommerferien bei übergewichtigen Jugendlichen ein kontrolliertes Bewegungsprogramm durch, bei einer Gruppe ( $n = 6$ ) für 4 Wochen und bei einer anderen Gruppe für 8 Wochen ( $n = 6$ ). Beide Gruppen erzielten nach der jeweiligen Zeitspanne einen im Mittel bemerklich größeren GU verglichen mit einer Kontrollkohorte (mittlerer GU =  $1067 \pm 144$  kcal/d), die ihr übliches Verhalten in den Sommerferien beibehielt. Die Kohorte, die das Programm

über 8 Wochen erfüllte, verfügte anschließend über eine größere mittlere GU-Zunahme von 4,2% (mittlerer GU<sub>initial</sub> = 1154±140 kcal/d vs. mittlerer GU nach 8 Wochen = 1202±151 kcal/d) als die Gruppe, die die Interventionsmaßnahmen nur für 4 Wochen umsetzte (vgl. mittlere GU-Zunahme = 2,8%, mittlerer GU<sub>initial</sub> = 1187±150 kcal/d vs. mittlerer GU<sub>nach 4 Wochen</sub> = 1220±169 kcal/d). Diese Daten suggerieren eine gesteigerte GU-Zunahme mit der Dauer der Bewegungsaktivität. Demgegenüber beobachteten Menozzi et al. (2000) [157] u.a. das Verhalten des GU während einer 3-wöchigen niederenergetischen Diät (tägliche Energiezufuhr: 700 kcal/d) von n = 39 adipösen Frauen. Diese Maßnahme bewirkte laut Menozzi et al. eine signifikante Reduktion des GU mit im Mittel ca. 6% von initial etwa 1745 auf kcal/d auf ca. 1633 kcal/d (umgerechnet von kJ/d).

Werden die genannten Erkenntnisse der Literatur auf die hier stattgehabte LI übertragen, dann müsste der GU bei adäquater Umsetzung der Interventionsmaßnahmen durch die Ernährungstherapie abnehmen und durch die Bewegungstherapie zunehmen, was letztlich ein ausgeglichenes GU-Wert bedeuten würde. Dies beobachteten auch Sothorn et al. (1999) [234], die eine multimodale Intervention zur Gewichtsreduktion an amerikanischen Jugendlichen mit Adipositas über 10 Wochen durchführten. Sie konnten neben einer Senkung von KG und FM eine unveränderte Höhe von FFM und GU festhalten. In der vorliegenden Studie ergab sich für das **1. Kontrollintervall** aber tatsächlich, wie oben erläutert, ein medianer GU-Anstieg von 5%. Dieser Zuwachs des GU kann damit begründet werden, dass im Rahmen der erfolgten LI die Bewegungstherapie einen sehr wichtigen Stellenwert einnahm und dementsprechend auch v.a. die LBM im Median anstieg (s.u.). Denn wie in Kap. 1.4.5.2 erwähnt, sollten strikte Diäten, die auf einer niedrigen oder gar sehr niedrigen täglichen Energiezufuhr basieren (wie z.B. bei Menozzi et al. [157]), im Kindes- und Jugendalter vermieden werden und fanden in der vorliegenden LI auch keine Anwendung. Die Studie von Lazzer et al. [138] verfolgte ein vergleichbares Konzept und konnte daher möglicherweise v.a. in der Gruppe 2 ebenfalls einen überwiegenden GU-Anstieg verzeichnen. Vor Studienbeginn wurde davon ausgegangen, den Erfolg der LI durch einen GU-Anstieg abbilden zu können. Diese hypothetische Annahme lässt sich für die ersten 4–12 Monate unter LI bestätigen. Folglich wird in diesem Zeitraum

dem Postulat von Tang et al. (2014) [239] bzgl. zukunftsfähiger Interventionsprogramme, die eine Reduktion der FM unter Aufrechterhaltung des GU erreichen, nachgegangen. Im **2. Kontrollintervall** konnte jedoch ein Rückgang der GU-Werte festgehalten werden. Da die GU-Abnahme mit einer medianen GU-Differenz von -38 kcal/d eher moderat ausfiel, gilt es zu klären, ob dies Ausdruck eines sich stabilisierenden GU bei noch regelrecht umgesetzten Interventionsmaßnahmen war oder ob ein abfallender Trend begann, der ein Nachlassen der LI-Effektivität mit sich brachte. Dies soll im Kontext der Veränderungen der Körperzusammensetzung diskutiert werden (s.u.).

Im **Geschlechtervergleich** verfügten die adipösen Jungen zu jedem Zeitpunkt über einen im Median höheren absoluten GU-Wert als die Mädchen mit Adipositas. Dies ist auch einer grafischen Aufzeichnung des GU-Verlaufs der oben erwähnten Studie von Lazzer et al. [138] zu entnehmen. Grund hierfür können die in Kap. 4.2.2 begründeten, größeren, medianen Ausgangswerte von GU und Körperzusammensetzung der adipösen Jungen sein. In den ersten 4–12 Monaten der LI wiesen jedoch die adipösen Mädchen den im Median größeren prozentualen GU-Zuwachs mit 9% (vgl. mediane GU-Zunahme  $\sigma$  nach 4–12 Monaten = 2%) auf. Dagegen schien die vergleichbare weibliche Kohorte aus der Gruppe 2 von Lazzer et al. [138] über den gesamten 25-monatigen Beobachtungszeitraum über einen geringeren GU-Anstieg zu verfügen als die Jungen der Gruppe 2. Folglich suggeriert das Ergebnis der vorliegenden Studie eine konsequentere Umsetzung der LI bei den Mädchen, dies muss jedoch v.a. in Zusammenhang mit der LBM-Veränderung bewertet werden (s.u.). Die danach folgenden 12–38 Monate der LI waren durch eine ähnlich ausgeprägte GU-Reduktion bei beiden Geschlechtern gekennzeichnet (vgl. mediane GU-Abnahme  $\sigma$  nach 12–38 Monaten = 2,5% vs. mediane GU-Abnahme  $\text{♀}$  nach 12–38 Monaten = 1,7%). Auch bei Lazzer et al. [138] lag eine solche GU-Abnahme vor, die jedoch ihr Minimum etwas früher erreichte (bei den adipösen Jungen im 9. und bei den adipösen Mädchen im 13. Therapiemonat).

Die Analyse der GU-Veränderung in drei verschiedenen **Altersgruppen** orientierte sich annähernd an dem Pubertätseintrittsalter. Diese Einteilung basierte auf der von Rodriguez et al. (2004) [203] gemachten Beobachtung einer sich unter

der Pubertät deutlich verändernden Körperzusammensetzung (v.a. FFM- und FM-Zunahme, vgl. Kap. 1.2.1). Da diese einen großen Einfluss auf den GU hat (vgl. Kap. 4.2.2), ist sie angesichts der altersbedingten Veränderungen v.a. bei Patienten mit solch einem umfassenden Altersspektrum zu berücksichtigen. Die Ergebnisse werden unten gemeinsam mit dem LBM-Verhalten unter LI diskutiert.

Letztlich gilt es die vermuteten ursächlichen **Effekte der LI** und ihrer Komponenten, die zu den beobachteten GU-Veränderungen führten, im literarischen Vergleich zu analysieren und diskutieren. Der adipöse Mensch zeichnet sich nicht nur durch eine erhöhte FM aus (vgl. Kap. 1.4.1), sondern verfügt laut Hauner et al. (2000) [98] auch über eine größere FFM, weshalb in Folge auch der GU insgesamt gesteigert ist. Dies konnte im Vergleich mit der vorliegenden RG nachgewiesen werden (vgl. Kap. 4.2.3). Bezogen auf das KG ist jedoch gemäß Roth et al. (2002) [205] der GU, bedingt durch die verhältnismäßig hohe FM, niedriger als bei einer gesunden Person mit mehr stoffwechselaktivem Gewebe. Hauner et al. [98] gaben an, dass der GU weitestgehend dem Verlauf der Entwicklung von KG und Körperzusammensetzung folgt. Die Veränderungen der Körperzusammensetzung unter der hier durchgeführten LI wurden als primär für das korrespondierende GU-Verhalten verantwortlich gemacht. Die verschiedenen Kompartimente der Körperzusammensetzung galt es durch die ernährungs- sowie bewegungstherapeutischen Elemente der multimodalen LI zu beeinflussen. So sollte mit der Ernährungstherapie die FM und dadurch auch der BMI reduziert werden. Dies wurde bereits in der Literatur aufgezeigt. Domańska et al. (2011) [53] untersuchten den Einfluss einer kalorienarmen Ernährung auf den Gewichtsverlust und den GU von 15–18-jährigen übergewichtigen und adipösen Jugendlichen (n = 20). Es resultierte eine deutliche Abnahme von FM, KG und BMI. Der GU sank, jedoch nicht signifikant. Vergleichbare Erkenntnisse konnten Elliot et al. (1989) [59] und Ruiz et al. (2011) [207] bei ähnlich ergriffenen Diätmaßnahmen von adipösen Frauen gewinnen. Kiortsis et al. (1999) [123] führten ebenfalls an adipösen Kindern (n = 64) eine diätetische Maßnahme durch und erfassten zudem abfallende Spiegel des Schilddrüsenhormons T3 und der FFM, die sie für die Reduktion des GU verantwortlich machten. Auch Cavallo et al. (1990) [32] kamen zu diesem Ergebnis und sahen darüber hinaus die niedrigen T3-Werte

durch die kalorienarme Energiezufuhr bedingt, die u.a. für eine reduzierte Monoiodination des Schilddrüsenhormons T4 in das aktivere T3 sorgte. Wie bereits von Hauner et al. [98] erwähnt, zeigt sich somit der Nachteil der reinen Kalorienreduktion in einer unerwünschten Abnahme der FFM und mitunter auch des GU. Mithilfe der Bewegungstherapie sollte die LBM und folglich auch der GU erhöht werden. Schwingshandl et al. [226] betonten bereits 1995, dass gewichtssenkende Interventionsmaßnahmen an adipösen Kindern nicht nur den Gewichtsverlust fokussieren sollten, sondern auch eine Zunahme der LBM für bessere Langzeitresultate anstreben sollten. Denn sie konnten nachweisen, dass eine Abnahme der LBM langfristig mit einer größeren erneuten Gewichtszunahme assoziiert war. Gemäß Hauner et al. [98] vermehrt die körperliche Aktivität die FFM bzw. LBM und somit v.a. auch die Muskelmasse, die zur Steigerung des GU führt und darüber den gewichtsreduzierenden Effekt bewirkt. Dass regelmäßig körperlich aktive Menschen einen größeren GU aufweisen, untersuchten Van Pelt et al. [250] bereits 1997 an prä- und postmenopausalen Frauen (n = 65). Dabei konnten sie bei den prämenopausalen aktiveren Frauen (regelmäßiges Laufen) im Vergleich mit der inaktiven Kohorte einen um ca. 4% höheren GU festhalten und bei den postmenopausalen aktiven Frauen um 10%. Auch bei älteren Menschen kann ein regelmäßiges körperliches Training über einen Anstieg der FFM zur Erhöhung des GU führen, wie Campbell et al. (1994) [28] herausfanden. Sie beobachteten im Rahmen eines 12-wöchigen körperlichen Trainings von n = 12 Männern und Frauen (Alter: 56–80 Jahre) eine mittlere Zunahme der FFM um  $1,4 \pm 0,4$  kg und einen GU-Anstieg um im Mittel  $6,8 \pm 1,8\%$ . McCormack et al. (2014) [154] konstatierten im Rahmen ihrer Studie an adipösen Jugendlichen (n = 21, Alter: 10–17 Jahre) zur Verbesserung der Fitness unter körperlicher Bewegung, dass diese den intramyozellulären Lipidgehalt erhöht und zu einer gesteigerten Fettoxidationskapazität des Muskels führt, was mit einer GU-Zunahme verbunden ist. Poehlman et al. (1989) [179] sahen den Anstieg des GU durch eine nach einer körperlichen Aktivität anhaltend gesteigerten Proteinsynthese bedingt. Insgesamt kann durch eine reine Bewegungstherapie der GU über die LBM-Zunahme erhöht werden. Zusammenfassend wurde in der vorliegenden LI die Kombination der beiden Therapiemaßnahmen gewählt, die jeweils andere Kompartimente der

Körperzusammensetzung verändern und sich auch bzgl. des GU ergänzen. Denn so ist die Ernährungstherapie für die Reduktion der FM wichtig, bewirkt aber einen Verlust an FFM bzw. LBM, dem mittels Bewegungstherapie begegnet werden soll. Diesen entscheidenden Vorteil einer solchen multimodalen Intervention erkannten bereits Hauner et al. [98] und Ballor et al. (1994) [8]. So betonten auch Ballor et al. [8], dass mithilfe einer kombinierten Intervention die diätetisch induzierte FFM-Abnahme durch Steigerung der körperlichen Aktivität um mehr als die Hälfte gesenkt werden kann (vgl. FFM-Reduktion unter rein diätetischen Maßnahmen:  $\sigma = 28 \pm 4\%$ ,  $\text{♀} = 24 \pm 2\%$  vs. FFM-Abnahme unter diätetischen und bewegungsfördernden Maßnahmen:  $\sigma = 13 \pm 6\%$ ,  $\text{♀} = 11 \pm 3\%$ ). Auch gemäß Dao et al. (2004) [39; 40] dient das körperliche Training eines multimodalen Konzepts der LBM-Erhaltung und verhindert nach Hunter et al. (2015) [112] dadurch die Abnahme des GU. Dass die kombinierte multimodale Intervention ein sich bewährtes Konzept zur Behandlung der Adipositas v.a. im Kindesalter darstellt, konnten die Studien von Eliakim et al. (2002) [58] und Nemet et al. (2005) [169] ebenfalls aufzeigen. Deshalb wurde dieses in der vorliegenden LI umgesetzt.

Im Hinblick auf das Körperkompartiment der **LBM** war bei allen Patienten mit Adipositas ein im Median stetiger Zuwachs über den gesamten Zeitraum der LI erkennbar (vgl. mediane LBM-Werte im Verlauf bei Adipositas: LBM 1 = 34,61 kg (n = 311), LBM 2 = 35,91 kg (n = 84), LBM 3 = 38,51 kg (n = 53)). Dao et al. (2004) [39] zeichneten u.a. die Veränderung der LBM unter einer 6–12-monatigen multidisziplinären Intervention (diätetische Restriktion der Energiezufuhr und körperliches Bewegungsprogramm) an schwerst adipösen Jugendlichen ( $\sigma$ : n = 22,  $\text{♀}$ : n = 33) auf. Ihren Ergebnissen ist jedoch keine Zunahme, sondern eine nahezu gleichbleibende LBM zu entnehmen (vgl. mittlere LBM zu Beginn:  $\sigma = 53,9 \pm 10,0$  kg,  $\text{♀} = 49,7 \pm 9,7$  kg vs. mittlere LBM nach 6–12 Monaten:  $\sigma = 54,6 \pm 9,7$  kg,  $\text{♀} = 49,1 \pm 8,4$  kg). Dass verglichen mit der vorliegenden Studie kein LBM-Anstieg vorliegt, ist wahrscheinlich auf das vorgegebene Diätprogramm von Dao et al. mit Limitation der Kalorienzufuhr zurückzuführen, was bei der hier erfolgten LI keine Anwendung fand. Dieses Programm kann für sich alleine möglicherweise die LBM stärker reduziert haben, die dann mittels Bewegungsmaßnahmen letztlich

auf gleichem Niveau gehalten werden konnte. Schwingshandl et al. (1999) [227] veranlassten ein ähnliches Interventionsprogramm bei  $n = 30$  adipösen Kindern und Jugendlichen. Trotz ebenfalls erfolgter Kalorienbegrenzung konnten sie jedoch eine deutliche mittlere Zunahme der FFM um 8% von initial im Mittel  $34,3 \pm 8,0$  kg auf  $37,0 \pm 10,9$  kg nach 12 Wochen nachweisen. Diese fällt folglich größer aus als der LBM-Anstieg unter den ersten 4–12 Monate der hier durchgeführten LI mit ca. 4% (mediane LBM-Differenz vorliegende Studie = 1,52 kg). In der erläuterten französischen Studie von Lazzer et al. (2005) [138] konnte analog zu dem GU unter multimodaler Intervention bei der 1. Gruppe eine FFM-Zunahme um 6% erst 4–16 Monate nach Beendigung der Maßnahmen erkannt werden, während die 2. Gruppe eine solche mit 14% bereits von Beginn an über den gesamten 25-monatigen Studienzeitraum aufwies. Der mediane LBM-Zuwachs der vorliegenden Studie betrug in dem 2. Kontrollintervall nach 12–38 Monaten 6% (mediane LBM-Differenz vorliegende Studie = 2,23 kg). Dieser entspricht erneut (wie der GU-Anstieg) der FFM-Zunahme der Gruppe 2 und ist etwas geringer als bei Gruppe 1. Die Ursache der abweichenden prozentualen Zunahmen von FFM bzw. LBM zwischen den Ergebnissen der Studien von Schwingshandl et al. bzw. Lazzer et al. und der hier erfolgten LI kann darin bestehen, dass die Interventionsmaßnahmen zwar insgesamt einem gleichen multimodalen Konzept folgten, die Art und Weise ihrer Ausübung sowie die Datenerfassung aber stets unausweichlich differierten. Denn es handelt sich bei einem solchen Interventionsprogramm nicht um eine therapeutische Maßnahme, die verglichen mit einer Medikamentenzufuhr eine exakte Dosierung und Einnahmeangabe beinhaltet. Insgesamt wuchs die LBM im 2. Intervall der LI etwas stärker als im 1. Untersuchungsabschnitt, was entweder eine größere oder schwächere Effektivität der LI bedeuten kann und in Zusammenhang mit dem Verhalten des BMI abschließend gedeutet werden muss (s.u.). Geschlechtsspezifische LBM-Unterschiede lagen in dieser Studie in Form von im Median erkenntlich größeren, absoluten LBM-Werten der adipösen Jungen in beiden Untersuchungsintervallen vor. Hierzu tragen die sich ähnlich verhaltenden LBM-Ausgangswerte (vgl. Kap. 4.2.2) bei. Auch Dao et al. (2004) [39] erfassten für Jungen mit Adipositas größere mittlere LBM-Werte verglichen mit den adipösen Mädchen, was sie durch die Pubertät bedingt

sahen. Die mediane LBM-Zunahme der vorliegenden Studie dagegen fiel bei beiden Geschlechtern in beiden Intervallen ähnlich aus (vgl. mediane LBM-Zunahme 1. Intervall: ♂ = 1,65 kg vs. ♀ = 1,22 kg und mediane LBM-Zunahme 2. Intervall: ♂ = 2,29 kg vs. ♀ = 2,16 kg). Somit können, entgegen der größeren medianen GU-Zunahme der Mädchen des 1. Intervalls, im Hinblick auf den medianen LBM-Zuwachs annähernd gleiche Effekte der LI zwischen den adipösen Mädchen und Jungen angenommen werden. Dass der GU bei den adipösen Mädchen im Median in den ersten 4–12 Monaten unter LI stärker anstieg, kann auch durch andere GU-Determinanten (z.B. größere Angst der Mädchen bei der GU-Messung etc.) bedingt sein.

Die Analyse des GU im LI-Verlauf von verschiedenen auf dem Pubertätsstadium basierenden Altersgruppen erfolgte auch für die LBM. Denn Rodriguez et al. [203] beschrieben 2004 eine Zunahme der FFM in der Pubertät (vgl. Kap. 1.2.1) und Dao et al. (2004) [39] konstatierten im Rahmen ihrer multimodalen Intervention an adipösen Jugendlichen eine positive Korrelation der LBM mit der pubertären Entwicklung bei beiden Geschlechtern. Übertragen auf die vorliegende Arbeit, kann von dem größten LBM-Zuwachs unter LI in einem pubertären Alter ausgegangen werden, d.h. während oder nach stattgehabtem Pubertätswachstumsschub der Mädchen im 12. LJ. und der Jungen im 14. LJ. (vgl. Kap. 1.2.1 und 1.3). Unter Betrachtung des 1. Intervalls der LI ließ sich die stärkste positive LBM-Differenz im Median bei den adipösen Jungen in der pubertären Altersgruppe bestätigen. In diesem Altersabschnitt war der mediane GU-Anstieg bei den adipösen Jungen noch vergleichsweise klein und geringer als bei den adipösen Mädchen, was durch die bei Jungen später einsetzende Pubertät bedingt sein kann. Der GU nahm unter LI im Median in der postpubertären Altersgruppe der Jungen mit Adipositas stärker zu. Dies kann wie folgt gedeutet werden: Nach stattgehabtem Pubertätswachstumsschub der Jungen im 14. LJ. liegt unter LI die größte LBM-Zunahme in dem pubertären Altersbereich vor. Der GU aber erhöht sich erst bei Jungen größeren Alters unter LI deutlich. Auch die Mädchen verfügten in einem pubertären Alter über den höchsten medianen LBM-Anstieg im Rahmen der LI. In diesem Alter zeigte sich im Median auch der größte weibliche GU-

Zuwachs. Somit ist nach erfolgtem früheren Pubertätswachstumsschub der Mädchen im 12. LJ. die LBM-Zunahme unter LI am stärksten und der GU steigt bereits im pubertären Alter merklich an. Die aus den Ergebnissen des Kap. 3.3.2 gezo- gene Schlussfolgerung, dass die Veränderungen von LBM und GU unter LI mit dem Alter bzw. v.a. der Pubertät und dem Pubertätswachstumsschub in Bezie- hung stehen, kann durch vergleichbare Erkenntnisse aus der Literatur folglich bestätigt werden (z.B. Dao et al. (2004) [39]). Ob die pubertäre Altersgruppe bei- der Geschlechter aufgrund ihres im Altersvergleich größten medianen LBM-An- stiegs auch stärker von der LI profitierte oder die Veränderungen der LBM rein pubertätsbedingt waren, ist mithilfe der BMI-Veränderung zu beurteilen (s.u.).

Neben der basal aufgezeigten stark positiven Korrelation von GU und LBM, konnte im 1. Kontrollintervall der LI auch ein Zusammenhang in der Ausprägung ihrer jeweiligen Veränderung gesehen werden. Dies erlaubt von dem Verhalten des einen auf das des anderen Parameters rückschließen zu können. Um verifi- zieren zu können, dass eine positive Veränderung der LBM allgemein mit einem signifikanten GU-Anstieg einherging, wurde diese primäre Fragestellung mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz getestet. Es ergab sich bei einem Signifi- kanzniveau von  $\alpha = 5\%$  eine Signifikanz, so dass eine LBM-Zunahme unter LI signifikant mit einem GU-Anstieg verbunden war. Folglich kann konstatiert wer- den: Je stärker der LBM-Anstieg ausgeprägt ist, desto größer auch die GU-Zu- nahme unter LI bei Adipositas. Tang et al. (2014) [239] analysierten im Rahmen eines Sommerferienlagers ebenfalls die Effekte einer kombinierten Interventions- maßnahme (energiereduzierte Ernährung, gesteigerte körperliche Aktivität und Verhaltenstherapie) auf GU und Körperzusammensetzung an 7–17-jährigen adi- pösen Kindern und Jugendlichen ( $n = 20$ ). Sie stellten nicht wie hier vorliegend eine Zunahme der LBM, sondern eine Reduktion der FFM fest. Der GU nahm auch ab, aber nicht in gleichem Maße wie die FFM-Reduktion. Somit konnten auch Tang et al. ein gleichgerichtetes, aber nicht gänzlich identisches Verhalten von FFM und GU erkennen.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, die FM und den **BMI** der adipösen Patienten unter LI reduzieren und somit die Adipositas langfristig in ein Normalgewicht zurückführen zu können. In den ersten 4–12 Monaten der LI konnte dieses Bestreben erreicht werden. Der die FM repräsentierende mediane BMI-Wert (vgl. Kap. 4.2.2) der gesamten adipösen Patientengruppe fiel von initial 28,72 kg/m<sup>2</sup> auf 27,87 kg/m<sup>2</sup> im 1. Intervall ab, erhöhte sich im danach folgenden Untersuchungszeitraum aber wieder auf 29,21 kg/m<sup>2</sup>. Die unter LI erwünschte und nach 4–12 Monaten erzielte BMI-Reduktion um nahezu einen BMI-Punkt, ist den Ergebnisse vergleichbarer multimodaler Interventionsstudien gegenüberzustellen. So erfass-ten Dao et al. (2004) [39] eine mittlere BMI-Abnahme der adipösen Jungen um 9 kg/m<sup>2</sup> und der Mädchen um 10 kg/m<sup>2</sup> nach 6–12 Monaten. Kleiner fiel diese bei dem adipösen Kollektiv von Tang et al. (2014) [239] mit im Mittel 2,9 kg/m<sup>2</sup> inner-halb von 4 Wochen und bei den adipösen Kindern in der Studie von Nemet et al. (2005) [169] um mittlere 1,6 kg/m<sup>2</sup> nach 3 Monaten aus. Auch dieser literarische Vergleich ist aufgrund der nicht identisch ausgeführten Interventionsmaßnahmen nur eingeschränkt möglich. Die in der Arbeit nach 4–12 Monaten unter LI erreich-ten BMI-Werte stimmen am ehesten mit den Resultaten von Nemet et al. [169] überein. Da die Adipositas mitunter über den BMI definiert wird, ist nach erfasster BMI-Reduktion bei einer erneuten Zunahme des BMI (wie nach 12–38 Monaten unter der vorliegenden LI) von einer nachlassenden Effektivität der LI auszuge-hen (vgl. Kap. 1.4.1 und 1.4.5). Grund hierfür kann eine verminderte Compliance bzgl. der konsequenten Umsetzung der LI-Maßnahmen sein. Auch Eliakim et al. (2002) [58] konnten bei adipösen Jugendlichen, die nach 3-monatiger, conse-quenter multimodaler Intervention diese fortsetzten, eine weitere BMI-Reduktion erkennen. Die adipösen Kinder, die dagegen nach erreichter BMI-Reduktion un-ter Intervention ihre alten Lebensgewohnheiten wieder annahmen, wiesen eine erneute BMI-Zunahme auf. Dies verdeutlicht wie stark die Konsequenz in der Ausführung der LI das Verhalten des BMI beeinflusst. Hierauf basierend, kann die steilste mediane BMI-Senkung nach 4–12 Monaten bei den adipösen Jungen in einem pubertären Alter als Resultat einer konsequent erfolgten LI gewertet werden. Denn die im Rahmen der LI erwünschte BMI-Abnahme ist physiologisch

in der Pubertät nicht zu erwarten (vgl. Kap. 1.2.1). Da bei den Jungen in der pubertären Altersgruppe auch der größte mediane LBM-Anstieg als ein weiteres LI-Ziel erreicht wurde, kann für diese Kohorte insgesamt von der effektivsten LI in der Pubertät ausgegangen werden. Bei den adipösen Mädchen reduzierte sich der BMI in einem postpubertären Alter im Median am meisten, was ein gutes Profitieren dieser Altersklasse von der LI suggeriert. Jedoch kann die in der pubertären Altersklasse am stärksten zunehmende LBM neben dem Einfluss der LI auch als pubertätsbedingt betrachtet werden.

Schlussfolgernd sind die vor LI-Beginn definierten Erfolgskriterien einer multimodalen Intervention an adipösen Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Veränderung der Körperzusammensetzung (BMI- bzw. FM-Reduktion bei gleichzeitiger LBM-Zunahme) bereits in vergleichbaren Studien beschrieben worden und letztlich in vergleichender Gegenüberstellung mit dieser Arbeit auch im 1. Kontrollintervall dieser LI erreicht worden. Die Studienlage zu einer präzisen Analyse des sich unter Intervention ebenso verändernden GU ist jedoch deutlich geringer ausgeprägt und stellte somit eine Besonderheit der hier durchgeführten Studie dar. Die aus dem Gedankenkonstrukt des Kap. 1.5.1 abgeleitete Hypothese, dass der LBM-Anstieg unter LI eine Zunahme des GU nach sich zog, kann für die ersten 4–12 Monaten der LI bestätigt werden. Da zugleich eine mediane Reduktion von FM und BMI zu verzeichnen war, ist von einem Erfolg der LI in diesem Zeitraum zu sprechen. Angemerkt werden muss, dass das KG nicht, wie im Rahmen einer Adipositas-Intervention erwünscht, reduziert werden konnte, sondern in diesem 1. Untersuchungsintervall möglicherweise durch die Zunahme der LBM kurzfristig anstieg. Langfristig ist jedoch im Rahmen einer erfolgreichen Adipositas-Therapie eine Reduktion bei gleichzeitiger Stabilisierung des KG anzustreben (vgl. Kap. 1.4.5). Dies konnte mehrheitlich in der hier durchgeführten LI nicht erreicht werden. Die kurzfristigen Erfolge des 1. Intervalls der LI wurden somit über die Veränderung von GU, Körperzusammensetzung und BMI erfasst. Auf eine ausführliche Analyse der Veränderung des KG unter LI wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da das KG die sich unter LI erheblich verändernden Körperkompartimente nicht genügend repräsentieren kann (vgl. Kap. 1.2.1). Nach 12–38 Monaten unter LI zeigte sich im Median ein Wiederansteigen von FM und BMI.

Die sich fortsetzende mediane LBM-Zunahme ist als Folge der FM-Erhöhung zu erfassen (vgl. stark positive Korrelation von FM und LBM, Kap. 4.2.2). Diese Entwicklung ist als nachlassende Effektivität der LI im 2. Intervall aufgrund einer verminderten Compliance zu werten. Die zugleich erkenntliche mediane GU-Abnahme ist ebenfalls Ausdruck einer weniger konsequenten Ausübung der LI. Sie kann darüber hinaus evtl. zu dem beobachteten Jojo-Effekt der erneut ansteigenden FM beitragen. Denn auch Tang et al. (2014) [239] konstatierten, dass ein Aufrechterhalten oder ein Anstieg des GU im Rahmen einer multimodalen Intervention das Risiko einer erneuten FM-Zunahme zu reduzieren vermag. Jedoch kann der im 2. Intervall geringere GU auch durch andere, diesen beeinflussenden Faktoren erklärt werden, wie z.B. durch eine verminderte Angst bei der GU-Messung im Verlauf (vgl. Kap. 4.2.3). Diese wurde nicht erfasst, kann aber durchaus kleiner ausfallen, wenn die adipösen Patienten durch häufigere Vorstellungen vertrauter mit den Messungen und den Untersuchungsleitern geworden sind. Folglich ist diese Veränderung des GU im 2. Untersuchungsintervall nicht alleine durch die LBM zu erklären.

Insgesamt lassen sich die in Kap. 3.3.2.3 aus den Ergebnissen gezogenen Schlussfolgerungen nach intensivem Literaturstudium bestätigen. Ob sich abschließend der GU als Prädiktor des Effektes, Erfolges und der Kontrolle der LI eignet, kann für das 1. Intervall angenommen werden (je größer die GU-Zunahme, desto effektiver bzw. erfolgreicher die LI). Die Veränderungen im 2. Intervall jedoch zeigten auf, dass das Verhalten des GU stets im Kontext mit der Körperzusammensetzung, anthropometrischer Parameter und weiterer GU-Determinanten bewertet werden muss. Seine non-invasive Ermittlung ermöglicht im Rahmen einer Adipositas-Therapie bzw. LI eine Objektivierung des Erfolgsgrades und eine orientierende Kontrolle, mit deren Hilfe eine erforderliche Umstellung der Therapieschwerpunkte angezeigt werden kann. So besteht bei einer Abnahme des GU, die Gefahr einer wiederansteigenden FM, was eine Neujustierung der Schwerpunkte der Interventionsmaßnahmen (Ernährungs- vs. Bewegungstherapie) nach sich ziehen sollte (in diesem Beispiel Steigerung der körperlichen Aktivität im Rahmen der Bewegungstherapie).

### 4.3.3 Vergleichende Gegenüberstellung von Kleinwuchs und Adipositas unter Intervention

Die vergleichende Betrachtung des Verhaltens von GU und Körperzusammensetzung unter rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und LI bei Adipositas sollte die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der jeweiligen Interventionseffekte beleuchten. Darüber hinaus sollte überprüft werden, für welche dieser beiden Patientengruppe der GU den Interventionseffekt bzw. -erfolg verlässlicher abbildete und damit den geeigneteren Kontrollparameter darstellte. Über das **gesamte Beobachtungsintervall** der vorliegenden Studie von maximal 12 Monaten bei Kleinwuchs und 38 Monaten bei Adipositas war der mediane GU nicht nur vor Interventionsbeginn, sondern auch zu beiden Kontrollzeitpunkten in der kleinwüchsigen Patientengruppe kleiner als bei den adipösen Patienten (vgl. mediane GU-Werte im Verlauf bei Kleinwuchs: GU 1 = 905 kcal/d (n = 252), GU 2 = 996 kcal/d (n = 198), GU 3 = 1054 kcal/d (n = 217) vs. mediane GU-Werte im Verlauf bei Adipositas: GU 1 = 1350 kcal/d (n = 318), GU 2 = 1468 kcal/d (n = 87), GU 3 = 1434 kcal/d (n = 53)). Es zeigte sich unter beiden Interventionen eine tendenziell zunehmende Entwicklung des GU, die wünschenswert war und wovon in der anfänglichen hypothetischen Annahme ausgegangen wurde (vgl. Kap. 1.5). Hierbei wird bereits der Erfolg der Maßnahmen ersichtlich (v.a. im 1. Intervall, vgl. Kap. 4.3.1 und 4.3.2). Einige vergleichbare Studien der Literatur an kleinwüchsigen Patienten unter rhGH-Therapie oder adipösen Patienten unter multimodalen Interventionsmaßnahmen weisen jeweils den gleichen Trend der GU-Veränderung hin zu steigenden GU-Werten wie in der vorliegenden Studie auf. Auch Ponting et al. (1990) [180] und Low et al. [142] (2001) stellten an einem nicht-kleinwüchsigen Untersuchungskollektiv durch die rhGH-Gabe einen GU-Anstieg fest. Chong et al. (1994) [34] und Snel et al. (1995) [232] führten bei Erwachsenen mit WH-Mangel eine rhGH-Therapie durch, Gregory et al. [89] (1991) und Vaisman et al. (1994) [247] an kleinwüchsigen Kindern. Alle vier Studien erfassten ebenfalls eine Zunahme des GU innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraums. Demgegenüber erhoben Lazzer et al. (2005) [138] den GU während einer multimodalen Adipositas-Intervention und verzeichneten auch hierbei steigende GU-

Werte. Tang et al. [239] sprachen sich sogar 2014 für eine erforderliche Stabilisierung oder Zunahme des GU unter einer multimodalen Adipositas-Intervention aus, um ein erneutes Ansteigen der zuvor reduzierten FM zu vermeiden. Diese Studienbeispiele verdeutlichen, dass sowohl der Einfluss einer rhGH-Therapie bei Kleinwuchs als auch die Auswirkung einer multimodalen Intervention bei Adipositas auf den GU ebenfalls in der Literatur untersucht werden und von Interesse und Relevanz sind. Eine kombinierte Analyse der Effekte beider Interventionsformen in einer Studie vereint, ist jedoch gemäß der aktuellen Studienlage nicht aufzufinden. Diese Gegenüberstellung tätigte erstmals die vorliegende Studie. Deshalb können die Ergebnisse der beiden hier erfolgten Interventionen auch nur getrennt voneinander im literarischen Vergleich diskutiert werden und müssen dann auf dieser Diskussionsbasis einander gegenübergestellt werden. Die GU-Zunahme der **ersten 6 bzw. 4–12 Monate** unter Intervention war im Median trotz der mehrheitlich höheren adipösen GU-Werte allerdings bei Kleinwuchs mit einer medianen GU-Zunahme von 12% (mediane GU-Differenz = 104 kcal/d, n = 198) um über das Doppelte größer als bei Adipositas mit 5% (mediane GU-Differenz = +62 kcal/d, n = 87). Eine ähnlich ausgeprägte, mittlere prozentuale GU-Zunahme unter rhGH-Therapie bei Kleinwuchs erzielten die Studien von Gregory et al. [89] und Vaisman et al. [247]. Im Rahmen letzterer [247] zeigte sich im Mittel der größte GU-Zuwachs nach 2-monatiger rhGH-Behandlung der präpubertären Jungen mit subnormal spontaner WH-Sekretion (n = 10) mit 15%. Bei dem kleinwüchsigen Kollektiv (n = 15) von Gregory et al. [89] wurde über 6 Wochen unter rhGH eine etwas geringere, aber genau mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmende mittlere Zunahme des GU um ca. 12 % ermittelt. In der französischen multimodalen Adipositas-Interventionsstudie von Lazzer et al. (2005) [138] wiesen beide Untersuchungsgruppen eine GU-Zunahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Die 1. Gruppe (n = 22), die die Maßnahmen in einer spezialisierten Einrichtung ausführte, verfügte nach abgeschlossener Intervention über einen mittleren GU-Anstieg von 5%. Bei der 2. ambulanten Gruppe (n = 20) stieg der GU bereits unter Intervention und in dem danach folgenden Erfassungszeitraum im Mittel um 10% an. Trotz des unterschiedlichen Auftretens der GU-Zunahme unter den genannten Interventionen, wird im Studienvergleich

deutlich, dass sich auch hierbei ein tendenziell stärker ausgeprägter GU-Anstieg unter rhGH findet. Dies führt zu dem Rückschluss eines möglicherweise stärkeren Einflusses der rhGH-Therapie auf den GU verglichen mit der vorliegenden LI. Dieser Sachverhalt sollte erst nach vergleichender Analyse der LBM-Veränderung unter den beiden Interventionen bewertet werden (s.u.). Im **2. Untersuchungsintervall** erwies sich das Verhalten des GU in den Patientengruppen als gegensätzlich. Bei Kleinwuchs nahm der GU mit 6% (mediane GU-Differenz = 64 kcal/d, n = 217) weiterhin zu, wenn auch etwas schwächer. Bei Adipositas war eine GU-Reduktion um ca. 3% (mediane GU-Differenz = -38 kcal/d) zu verzeichnen. Diese Beobachtungen sind auf den von Vaisman (1994) et al. [247] bereits beschriebenen, nachlassenden GU-Anstieg nach einer gewissen rhGH-Einnahmedauer bei Kleinwuchs (vgl. Kap. 4.3.1) und auf die angenommene verminderte Effektivität der vorliegenden LI im 2. Intervall bei Adipositas zurückzuführen (vgl. Kap. 4.3.2). Daher ist der Fokus der vergleichenden GU-Verlaufsuntersuchungen auf das 1. Intervall zu setzen, das den Effekt des rhGH auf den GU am besten abbildete und das den Erfolg der LI mitunter anhand des GU zeigte (vgl. Kap. 4.3.1 und 4.3.2).

Im **Geschlechtervergleich** wiesen die Jungen beider Patientengruppen die höchsten medianen GU-Werte zu den zwei Kontrollzeitpunkten auf. Dies ist auf die basal größeren, männlichen GU-Ausgangswerte zurückzuführen (vgl. Kap. 4.2) und auch teils pubertätsbedingt (vgl. Ferraro et al., 1992 [61] und Dao et al., 2004 [39]). Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen Adipositas und Kleinwuchs zeigte sich in der geschlechtergetrennten Ausprägung der GU-Zunahme. So fiel die mediane GU-Änderung im 1. Intervall prozentual bei den kleinwüchsigen Mädchen mit 12% minimal und bei den adipösen Mädchen mit 9% deutlich größer aus als in dem jeweiligen männlichen Kollektiv (vgl. mediane prozentuale GU-Zunahme im 1. Intervall: Kleinwuchs ♂ = 11% vs. Adipositas ♂ = 2%). Da in beiden weiblichen Patientengruppen in dem 1. Untersuchungszeitraum ein verglichen mit den Jungen kleinerer LBM-Anstieg vorlag, ist diese Ausprägung des weiblichen GU-Zuwachs nicht als vermehrtes Ansprechen auf rhGH oder als eine effektivere LI bei den Mädchen zu werten (vgl. Kap. 4.3.1 und 4.3.2). Vielmehr bietet diese Erkenntnis Anlass auch andere den GU determinierenden Faktoren

zu berücksichtigen (z.B. Angst, Alter etc.). Im 2. Intervall kehrte sich die Beobachtung bei einer nun im Median größeren GU-Veränderungen der männlichen Patienten um. Bei den kleinwüchsigen Jungen ist dies durch die ebenfalls große LBM-Zunahme im 1. Therapiezeitraum zu erklären.

Die kleinwüchsigen **Patientenuntergruppen** mit UTS und pGHD verfügten auch unter rhGH zu beiden Zeitpunkten im Median über einen GU, der dem adipösen medianen GU am nächsten kam. Die SGA- und GHD-Gruppe waren von einem solchen am weitesten entfernt. Auch dieses Ergebnis lässt sich durch die basal identische GU-Werteverteilung bei Kleinwuchs in Bezug zu dem GU der adipösen Kohorte sowie durch die unter allen Patienten mehrheitlich gleichgerichteten GU-Veränderungen unter den Interventionen erklären (vgl. Kap. 4.2.3).

Die im Median um mehr als das Doppelte größere, prozentuale GU-Zunahme der kleinwüchsigen Patienten im 1. Intervall führte zu der Frage nach deren Signifikanz. Anhand der primären Fragestellung (GU-Änderung bei Kleinwuchs signifikant stärker als bei Adipositas?) sollte zudem der möglicherweise stärkere Effekt des rhGH auf den GU verglichen mit der LI geprüft werden. Die Mann-Whitney-U-Testung ergab unter Annahme des Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  eine Signifikanz. Folglich kann eine größere Effektstärke des rhGH hinsichtlich eines höheren GU-Anstieges vermutet werden. Dieser Sachverhalt wird jedoch am Ende dieses Unterkapitels genauer diskutiert.

Die Untersuchung der GU-Veränderung im 1. Kontrollintervall der Patientengruppen zeigt, dass beide Interventionsformen ganz unterschiedlichster Konzepte dennoch jeweils zu einer erkenntlichen Zunahme des GU führten. Die **Wirkmechanismen der Interventionen**, die zu diesem GU-Zuwachs beitrugen, wurden bei beiden Interventionsformen hauptsächlich in ihrem Einfluss auf die Körperzusammensetzung gesehen (vgl. Kap. 4.3.1 und 4.3.2). Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede bzgl. der Veränderung der Körperkompartimente sowie weiterer Effekte der rhGH-Therapie bei Kleinwuchs und der LI bei Adipositas sollten im Folgenden kurz dargelegt werden. Beiden Interventionsformen ist gemein, dass sie eine Abnahme des Körperkompartimentes der FM bewirkten. Für das rhGH wurde diese Veränderung bereits durch zahlreiche Studien wie von Boot et al.

(1997) [23], Kuromaru et al. (1998) [130], Leger et al. (1998) [139] und Gravholt et al. (2002) [88] beschrieben. Die LI-Komponente der Ernährungstherapie zielte ebenfalls v.a. auf eine Reduktion der FM ab, die auch von Dao et al. (2004) [39], Nemet et al. (2005) [169] und Tang et al. (2014) [239] im Rahmen ihrer multimodalen Interventionsprogramme erfasst werden konnte. Die zu der FM-Abnahme führenden Mechanismen waren jedoch bei beiden Interventionsformen unterschiedlich. Laut Leger et al. (1998) [139] und Schweizer et al. (2008) [223] ist diese bei Kleinwuchs unter rhGH-Therapie durch die direkte katabole Wirkung des rhGH auf die FM bedingt. Unter Ernährungstherapie bei Adipositas resultiert die Reduktion der FM aus der verminderten Energiezufuhr, wie von Domańska et al. (2011) [53] beschrieben. Des Weiteren führten beide Arten der Intervention bei Kleinwuchs und Adipositas zu einem Anstieg der Muskelmasse und somit auch dem Körperkompartiment der FFM bzw. LBM. Dies erforschten bereits Leger et al. (1998) [139], Schweizer et al. (2007 [222] sowie 2008 [223]) und Martin et al. (2009) [147] an kleinwüchsigen Patienten unter einer rhGH-Behandlung. Die Bewegungstherapie der Adipositas-Intervention sorgt ebenfalls für einen Zuwachs an Muskelmasse wie Schwingshandl et al. (1995) [226] und Lazzer et al. (2005) [138] feststellten. Die Zunahme der Muskelmasse und damit auch der LBM unter Intervention trugen zu dem beobachteten Anstieg des GU maßgeblich bei, wie für beide Interventionen über die stark positive Korrelation des GU mit der LBM in den Kap. 4.3.1 und 4.3.2 nachgewiesen werden konnte. Eine ursächliche Rolle spielt dabei nach Poehlman et al. (1989) [179] und Welle et al. (1990) [260] der Proteinmetabolismus, der mit der Muskelmasse in engem Zusammenhang steht (vgl. Schweizer et al. (2008) [223]). Dieser wird gemäß Leger et al. (1998) [139] und Schweizer et al. (2008) [223] bei der rhGH-Therapie durch den anabolen Einfluss des rhGH verbessert und ist in Form einer gesteigerten Proteinsynthese auch von Poehlman et al. (1989) [179] bei der Adipositas-Bewegungstherapie erkannt worden. Insgesamt unterscheiden sich die beiden Interventionen in ihrem jeweils primär angestrebten Haupteffekt: Bei den kleinwüchsigen Patienten soll mithilfe des rhGH das Wachstum verbessert werden (vgl. Kap. 1.3.4). Bei den Patienten mit Adipositas soll durch die LI eine langfristige

Reduktion und Stabilisierung des KG erreicht werden (vgl. Kap. 1.4.5). Dies verdeutlicht wie gegensätzlich die beiden Patientengruppen in ihren Krankheitsbildern und ihrer therapeutischen Zielsetzung sind, was den direkten Vergleich teils erschwert. Aber dennoch besteht die große Gemeinsamkeit in ihrem ähnlichen Verhalten von GU und Körperzusammensetzung unter ihren Interventionsarten.

Der direkte Vergleich der LBM-Veränderung unter rhGH-Therapie der kleinwüchsigen und unter LI der adipösen Patienten zeigt, dass die **LBM** bei beiden Patientengruppen in beiden Untersuchungsintervalle mehrheitlich anstieg (vgl. mediane LBM-Werte im Verlauf bei Kleinwuchs: LBM 1 = 12,47 kg (n = 89), LBM 2 = 14,59 kg (n = 37), LBM 3 = 15,94 kg (n = 71) vs. mediane LBM-Werte im Verlauf bei Adipositas: LBM 1 = 34,61 kg (n = 311), LBM 2 = 35,91 kg (n = 84), LBM 3 = 38,51 kg (n = 53)). Die mediane LBM war zu beiden Kontrollzeitpunkt bei den kleinwüchsigen Patienten erheblich kleiner als bei der adipösen Kohorte. Diese um nahezu das Dreifache voneinander differierenden Größenabstände der medianen LBM-Werte fielen bereits basal auf (vgl. Kap. 4.2) und setzten sich durch die ähnliche, überwiegend positive Entwicklung der LBM auch in den Untersuchungsintervallen fort. Angesichts der von Grund auf ganz unterschiedlichen Körperkonstitutionen dieser beiden Patientengruppen, ist dies auch zu erwarten (vgl. Kap. 1.3 und 1.4). Der oben bereits in der Literatur beschriebene Anstieg der LBM unter rhGH-Therapie bzw. LI lässt sich somit auch für die Daten dieser Studie bestätigen. Die mediane LBM-Zunahme war jedoch im 1. Intervall nach 4–12 Monaten bei Kleinwuchs um im Median 19% (mediane LBM-Differenz = 2,43 kg, n = 32) ausgeprägter als bei Adipositas mit 4% (mediane LBM-Differenz = 1,52 kg, n = 83) aus. In der vergleichbaren Studie von Gregory et al. (1991) [89] stieg die FFM der kleinwüchsigen Kinder nach einer 6-wöchigen rhGH-Behandlung um im Mittel ca. 7% an. Bei Kuromaru et al. (1998) [130] fand sich eine mittlere LBM-Zunahme um 13% nach 6-monatiger rhGH-Therapie der Patienten mit idiopathischem WH-Mangel. Unter der multimodalen Adipositas-Intervention von Schwingshandl et al. (1999) [227] konnte eine Zunahme der FFM um mittlere 8% der adipösen Kohorte verzeichnet werden. Lazzer et al. (2005) [138] registrierten in der 1. Untersuchungsgruppe einen mittleren FFM-Zuwachs von 6% nach Beendigung der Interventionsmaßnahmen und in der 2. Gruppe von 14% über den

gesamten Studienzeitraum. In dieser Gegenüberstellung der Kleinwuchs- bzw. Adipositas-Studien unterscheiden sich die literarischen, prozentualen LBM-Zunahmen jeweils kaum voneinander. Lediglich die Studie von Kuromaru et al. [130] deutete einen Trend zu einem potentiell größeren LBM-Anstieg unter rhGH an. Solch große Unterschiede wie in der vorliegenden Studie sind verglichen mit der Literatur nicht zu finden. Innerhalb des 2. Kontrollintervalls der rhGH-Therapie bzw. LI schwächte sich die große Ausprägung in der medianen LBM-Zunahme bei Kleinwuchs mit 8% (LBM-Differenz = 1,23 kg, n = 22) nun jedoch deutlich ab und näherte sich derjenigen der adipösen Patienten mit 6% (mediane LBM-Differenz = 2,29 kg, n = 27) an. Diese Entwicklung suggeriert auf den ersten Blick einen nahezu ausgeglichenen Einfluss der beiden Interventionsformen auf die Zunahme der LBM. Allerdings ist im Kontext weiterer Parameter (BMI, FM und GU), wie in Kap. 4.3.2 dargelegt, in diesem 2. Intervall bei Adipositas von einer nachlassenden Effektivität im Sinne einer weniger erfolgreichen LI auszugehen. Folglich sind die Daten des 2. Intervalls bei der Beurteilung des stärkeren Interventionseffektes zwischen rhGH und LI nicht zu verwerten, da diese eine jeweils erfolgreiche Intervention voraussetzt. In der geschlechterspezifischen Betrachtung der LBM-Werte fiel in jeder Patientengruppe stets bei den Jungen im Median die größten absoluten LBM-Werte auf. Dies trägt möglicherweise auch zu ihrem verglichen mit den Mädchen im Median größeren GU in den zwei Untersuchungsintervallen bei. Beide Veränderungen basieren auf den in Kap 4.2 diskutierten und begründeten höheren GU- und LBM-Ausgangswerte der Jungen. Im 1. Intervall war auch bei den männlichen Patienten eine steilere LBM-Zunahme als bei den Mädchen zu finden. Dies bekräftigt die oben geäußerte Vermutung, dass die im Geschlechtervergleich größere GU-Zunahme der weiblichen Patienten nicht alleine über ihre mediane LBM-Zunahme erklärt werden kann (s.o.). Der mediane LBM-Anstieg im 2. Intervall war bei beiden Geschlechtern ähnlich ausgeprägt bis tendenziell höher bei den kleinwüchsigen Jungen und adipösen Mädchen, was unterschiedliche Ursachen haben kann: z.B. mögliches, sensitiveres Ansprechen der männlichen LBM auf rhGH (vgl. Kap. 4.3.1) und evtl. vermehrt nachlassende Effektivität der LI bei adipösen Mädchen mit Zunahme der FM (vgl. Kap. 4.3.2). Unter den kleinwüchsigen Patientenuntergruppen zeigten die UTS-Mädchen an

beiden Kontrollzeitpunkten die größte mediane LBM 2 und LBM 3 und damit die geringste Entfernung zu den medianen LBM-Werten der adipösen Patientengruppe auf. Dies wird in einem eigenen Diskussionskapitel 4.5 beleuchtet. Am weitesten von den adipösen LBM-Werten lagen, wie bereits basal gesehen (vgl. Kap. 4.2.3), erneut die GHD- und SGA-Patienten von der adipösen medianen LBM entfernt. Insgesamt fällt für die ersten 6 bzw. 4–12 Monate unter rhGH-Therapie bzw. LI ein dem medianen GU nahezu gleichgerichtetes Verhalten der LBM auf: Bei beiden Patientengruppen stiegen mehrheitlich die LBM und hierüber auch größtenteils der GU an. Ob der jeweilige Umfang der GU- und LBM-Änderung in diesem 1. Intervall bei Kleinwuchs stärker miteinander korrelierten als bei Adipositas, wurde mittels vergleichender Korrelationsanalyse getestet. Es zeigte sich bei beiden Patientengruppen ein positiver Zusammenhang, der bei den kleinwüchsigen Patienten schwächer war als bei den Patienten mit Adipositas. Allerdings fiel diese Korrelation in den einzelnen Patientenuntergruppen unterschiedlich stark aus. So lag beispielsweise bei den GHD- und UTS-Patienten ein stärker positiver Zusammenhang vor als bei der adipösen Gruppe (vgl. Kap. 3.3.1.2). Diese Unterschiede erlauben letztlich keine endgültige Aussage darüber, in welcher der beiden Patientengruppen die Ausprägung der GU- und LBM-Änderung stärker miteinander korreliert.

Zusammenfassend zeigten sich im 1. Intervall nach 6 bzw. 4–12 Monaten unter rhGH bzw. LI patientengruppenübergreifend mehrheitlich die gleichen Veränderungen in Form einer BMI- und FM-Abnahme bei gleichzeitigem GU- und LBM-Anstieg. Dies ist bei den kleinwüchsigen Patienten v.a. auf den Einfluss des rhGH zurückzuführen und bei den Patienten mit Adipositas als eine erfolgreiche LI anzusehen (vgl. Kap. 4.3.1 und 4.3.2). Im 2. Intervall nach 12 bzw. 12–38 Monaten schwächte sich die rhGH-Wirkung auf GU und Körperzusammensetzung bei Kleinwuchs ab und auch bei Adipositas ließ die LI-Effektivität ebenfalls nach im Sinne einer erfolglos zu wertenden LI in diesem Zeitraum (vgl. Kap. 4.3.1 und 4.3.2).

Da die kleinwüchsigen Patienten unter rhGH im 1. Intervall eine signifikant größere mediane GU-Zunahme und einen steileren LBM-Anstieg aufzeigten, muss abschließend die Frage nach einer möglicherweise größeren Effektstärke des rhGH auf GU und Körperzusammensetzung dieser Studie verglichen mit der erfolgten LI geklärt werden. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse (vgl. Kap. 3.2) ist diese Vermutung berechtigt. Eine abschließende Beantwortung ist jedoch nicht möglich. Denn das größte Unterscheidungsmerkmal der beiden Interventionen ist wie folgt zu beachten: Bei der rhGH-Behandlung handelt es sich um eine seit mehreren Jahrzehnten bewährte medikamentöse Therapie, die nach einem standardisierten und den aktuell gültigen Leitlinien entsprechenden Einnahmeschema erfolgt und durch klinische, anthropometrische sowie laborchemische Parameter kontrollierbar ist (vgl. Kap. 1.3.4). Demgegenüber existiert im Rahmen der Adipositas-Therapie zwar auch ein von den Leitlinien vorgegebenes multimodales Interventionskonzept, jedoch obliegt die konsequente Ausführung und Einhaltung der Maßnahmen (v.a. bei ambulanter Intervention) einem jeden Patienten und seines sozialen Umfeldes selbst (vgl. Kap. 1.4.5). Folglich kann unter einer Adipositas-Intervention von stärker differierenden Resultaten ausgegangen werden als bei einer rhGH-Therapie. Dadurch ist es schwierig Aussagen über die größere Effektstärke einer der beiden Interventionen zu treffen.

Um eine bessere Vergleichsgrundlage zu schaffen, müsste die LI bei Adipositas unter etwas kontrollierteren und standardisierteren Bedingungen durchgeführt werden. Damit kann sichergestellt werden, dass die Maßnahmen konzeptgetreu eingehalten werden. Dies kann z.B. durch ein vermehrtes Forcieren von Gruppenaktivitäten erfolgen. So schlägt die S3-Leitlinie der AGA (2009) [2] vor, die durch Bewegungstherapie angestrebte Steigerung der körperlichen Aktivität in einem Gruppensetting durchzuführen, um so die Motivation des Einzelnen zu stärken. Eliakim et al. (2002) [58] untersuchten u.a. KG, BMI und körperliche Fitness an zwei Patientengruppen adipöser Kinder und Jugendlicher. Die 1. Kohorte nahm an einer 3–6-monatigen multimodalen Adipositas-Intervention mit gemeinschaftlich umgesetzten Maßnahmen teil. Die 2. Gruppe stellte sich als Kontrollgruppe alle 3 Monate ambulant in einer Ernährungsberatungsstelle vor und

wurde angewiesen dreimal in der Woche alleine körperliche Aktivitäten auszuüben. Resultierend konnten in der Kontrollgruppe eine Zunahme von KG und BMI sowie eine signifikant geringere Verbesserung ihrer körperlichen Fitness gesehen werden. Folglich war die strukturierte und in der Gruppe angeleitete Intervention deutlich effektiver. Die hier erfolgte LI beinhaltete kein solch strenges Programm wie in der 1. Kohorte von Eliakim et al.. Ist es künftig möglich, eine solche LI etwas gemeinschaftlich orientierter auszurichten, dann besteht die Chance durch eine verbesserte Compliance und einheitlichere Ausführung den kompletten Effekt der Adipositas-Intervention auf den GU und die Körperzusammensetzung abbilden zu können. Ein Vergleich mit den Resultaten einer von Grund auf standardisierteren Methodik wie z.B. der rhGH-Therapie wird dadurch erleichtert und präziser. Aussagen bzgl. einer größeren Interventionsstärke einer der beiden Formen sind dann fundierter möglich. Dieser Sachverhalt knüpft ebenfalls an die Eingangsfrage an, für welche der beiden Patientengruppe der GU den Interventionseffekt bzw. -erfolg verlässlicher abbildete und den geeigneteren Kontrollparameter darstellte. Auch hierbei kann aufgrund der nicht komplett validen Vergleichsbasis (s.o.) keine endgültige Aussage zwischen den Interventionsformen getroffen werden.

Letztlich ist davon auszugehen, dass der GU sowohl im Rahmen einer rhGH-Therapie bei Kleinwuchs als auch unter LI bei Adipositas insbesondere in den ersten Monaten ein geeigneter Parameter ist, der den Effekt und auch Erfolg der jeweiligen Intervention in gewissem Maße darlegen kann. Des Weiteren ist der GU als Kontrollinstrument unter rhGH und LI einsetzbar und dient gemeinsam mit weiteren Befunden (anthropometrische und laborchemische Daten, Körperzusammensetzung etc.) der Optimierung und Ausrichtung dieser Interventionen.

### 4.4 Gruppenspezifische Zusatzuntersuchungen

Die gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen der kleinwüchsigen und adipösen Patienten zielten darauf ab ihre GU-Werte in Zusammenhang mit ihren krankheits- sowie interventionsspezifischen Charakteristika tiefgründiger zu analysieren und praxisnahe Anwendungsmöglichkeiten der Daten abzuleiten.

#### 4.4.1 Grundumsatz als Indikator des Schweregrades eines WH-Mangels bei Kleinwuchs

Im Rahmen der gruppenspezifischen Zusatzuntersuchung bei Kleinwuchs galt es u.a. zu überprüfen, ob der basale GU ein geeigneter Indikator war mit dessen Hilfe der Schweregrad eines WH-Mangels bei GHD- und pGHD-Patienten eruierbar war. Hierzu war es erforderlich diesen mittels geeigneter Parameter quantitativ zu erfassen. In der Literatur existieren zahlreiche Studien, die unterschiedliche Schweregrade eines WH-Mangels in diversen Kontexten untersuchen und dementsprechend definieren. Eine solche Definition basiert meist auf laborchemischen Parametern wie beispielsweise durch die Angabe eines bestimmten Cut-off-Wertes des WH im Rahmen verschiedener Stimulationstests, bei dessen Unterschreitung von einem schweren WH-Mangel gesprochen wird (vgl. Studien von Deepak et al. (2010) [46], Fujio et al. (2013) [70] und Vetro et al. (2014) [251]). Auch diese Möglichkeit die Ausprägung eines WH-Mangels laborchemisch zu quantifizieren, erfolgte mitunter in der vorliegenden Arbeit. Um jedoch zuverlässig den GU als Indikator des Schweregrades eines WH-Mangels testen zu können, galt es den GU des Weiteren mit einem anderen Parameter des WH-Mangels in Zusammenhang zu bringen. Eine Orientierungshilfe hierfür bot eine Veröffentlichung von Ranke et al. aus dem Jahre 1999 [190]. Hieraus abgeleitet wurde die Ausprägung des WH-Mangels neben der laborchemischen Klassifizierung gemäß der o.g. geläufigen Studienlage zudem über den Grad des Wachstumsansprechens (repräsentiert durch SR) im ersten Therapiejahr unter rhGH kategorisiert. Diese zwei Hauptkriterien stellen lediglich eine kleine Auswahl von den Schweregrad des WH-Mangels quantifizierenden Variablen dar. Dennoch

sollte über diese ein Bezug zu den GU-Werten hergestellt werden, um rückwirkend Aussagen über den GU als etwaigen Indikator der WH-Mangel-Schwere tätigen zu können. Eine solche Art der GU-Untersuchung an Patienten mit GHD und pGHD liegt in der Literatur nicht vor. Diese erfolgte erstmals in der vorliegenden Studie. Als Konsequenz hieraus sind kaum vergleichbare Studien aufzufinden, die den Ergebnissen dieser Arbeit gegenübergestellt werden können. Deshalb gilt es nachfolgend die zwei genannten Parameter bzgl. ihrer Validität den WH-Mangel zu klassifizieren, im literarischen Vergleich zu diskutieren und ihren Zusammenhang mit dem GU zu bewerten. Angemerkt werden muss, dass diese Untersuchung nur an den kleinwüchsigen GHD- und pGHD-Patienten erfolgte, da diese anhand der Kriterien der Leitlinie diagnostiziert wurden (vgl. Kap. 1.3.1.4). Die Berechnung der SR wurde basierend auf der erwähnten Publikation von Ranke et al. (1999) [190] an den GHD- und pGHD-Patienten mit idiopathischem WH-Mangel durchgeführt.

Den ersten zu betrachtenden Parameter, über den der Schweregrad des WH-Mangels quantifiziert werden sollte, stellte der **Grad des Wachstumsansprechens auf rhGH** (berechnet mittels SR) im ersten rhGH-Therapiejahr dar. Denn bereits 1999 deklarierten Ranke et al. [190], dass dieses Wachstumsansprechen umso größer ausfällt, je schwerwiegender der WH-Mangel ist. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2011 konstatierten Ranke et al. [189], dass sog. SR als „*index of responsiveness*“ das Ansprechen auf eine rhGH-Therapie anzeigen können. Daher wurde der Grad des Wachstumsansprechens des ersten rhGH-Behandlungsjahres in der vorliegenden Studie durch SR repräsentiert. In der praktischen Anwendung soll anhand der Ermittlung des Wachstumsansprechens auf rhGH die Planung einer rhGH-Therapie unterstützt, die Effizienz und Wirtschaftlichkeit einer solchen optimiert und individuelle Behandlungsziele basierend auf realistischen Erwartungen vereinbart werden. Die Berechnung der SR, die vereinernd die Werte von tatsächlicher und vorhergesagter Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr unter rhGH beinhaltet, beruhte auf den Angaben der oben erwähnten Studie von Ranke et al. (1999) [190]. Ein optimales Wachstumsansprechen wurde in der vorliegenden Studie für die GHD- und pGHD-Patienten mit idiopathischem WH-Mangel vorab bei einem  $SR > +1,00$  definiert. In diesem

SR-Bereich war der GU-Zuwachs im ersten Jahr der rhGH-Therapie (GU 3 - GU 1) von Interesse. Dieser fiel letztlich um nahezu das Doppelte und somit deutlich größer aus im Vergleich zu demjenigen der darunterliegenden, kleineren SR-Werte, die ein medianes bzw. schlechtes rhGH-Ansprechen anzeigten. Folglich wurde die Vermutung, dass ein stärkeres Wachstumsansprechen mit einem größeren GU-Zuwachs einhergeht, bekräftigt. Zusätzlich ist zu erkennen, dass die GHD-Patientenuntergruppe in allen Graden des Wachstumsansprechens einen größeren medianen GU-Anstieg aufwies als die pGHD-Patienten (vgl. GHD-Patienten: GU-Anstieg 171 kcal/d bei schlechtem ( $SR < -1,00$ ,  $n = 5$ ), 204 kcal/d bei medianem ( $-1,00 \leq SR \leq +1,00$ ,  $n = 36$ ) und 319 kcal/d bei gutem Wachstumsansprechen ( $SR > +1,00$ ,  $n = 2$ ) vs. pGHD-Patienten: GU-Anstieg 149 kcal/d bei schlechtem ( $SR < -1,00$ ,  $n = 13$ ), 128 kcal/d bei medianem ( $-1,00 \leq SR \leq +1,00$ ,  $n = 53$ ) und 299 kcal/d bei gutem Wachstumsansprechen ( $SR > +1,00$ ,  $n = 1$ ). Dieses Erkenntnis lässt sich mit der Beobachtung eines allgemein deutlich stärkeren GU-Zuwachs in den ersten 6 Monaten unter rhGH bei GHD-Patienten in Einklang bringen (vgl. Kap. 4.3.1).

Zu konstatieren ist folglich, dass für die vorliegenden GHD- und pGHD-Patienten der GU-Zuwachs im ersten Jahr unter rhGH die Ausprägung des WH-Mangels anzeigen kann, wenn diese über den Grad des Wachstumsansprechens auf rhGH definiert wird: Je ausgeprägter der WH-Mangel, d.h. je optimaler das Wachstumsansprechen des ersten Therapiejahres auf rhGH ist, desto größer die in diesem Zeitraum bestehende GU-Zunahme. Angemerkt werden muss jedoch, dass aufgrund der teils geringen Fallzahlen in den einzelnen SR-Bereichen (insbesondere bei einem guten Wachstumsansprechen) weiterführende Studien mit einer größeren Anzahl an untersuchten Patienten für die Überprüfungen einer Verallgemeinerung dieser Erkenntnis erforderlich sein werden.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie eine Quantifizierung der WH-Mangel-Schwere durch laborchemisch erfasste Daten unternommen. Hierbei wurden die **max. WH-Spiegel** aller GHD- und pGHD-Patienten, die aus dem Arginin-Stimulationstest oder der Messung der nächtlichen WH-Spontansekretion vor Beginn der rhGH-Behandlung resultierten, ermittelt. Es wurde angenommen, dass der max. WH-Spiegel umso kleiner ausfällt, je schwerwiegender der WH-Mangel ist. Diese Überlegung ist auch in vergleichbaren Studien zu finden. So führten Fujio et al. (2013) [70] zur Erfassung des WH-Sekretionsstatus an erwachsenen Patienten einen Stimulationstest mit Insulin durch. Je nach Ausprägung des resultierenden WH-Höchstwertes (WH-Peak) wurde dieses Patientenkollektiv wie folgt nach ihrer Schwere des WH-Mangels kategorisiert: WH-Peak  $\geq 6,0 \mu\text{g/l}$  = normwertig,  $3,0 \mu\text{g/l} < \text{WH-Peak} \leq 6,0 \mu\text{g/l}$  = schwach ausgeprägter WH-Mangel und WH-Peak  $\leq 3,0 \mu\text{g/l}$  = schwerwiegender WH-Mangel. Deepak et al. (2010) [46] rekrutierten im Rahmen ihrer Studie erwachsene Patienten mit schwerem WH-Mangel und definierten diesen ebenfalls bei einem WH-Peak  $\leq 3,0 \mu\text{g/l}$ , jedoch unter Glucagon-Stimulation. Ähnlich der vorliegenden Studie führten Vetro et al. (2014) [251] bei kleinwüchsigen Kindern neben einem Stimulationsstest mit Glucagon auch eine Arginin-Stimulation durch und sprachen von einem schwer ausgeprägten WH-Mangel bei WH-Höchstwerten von 1,7 bis 2,0 ng/ml. Im Unterschied zu den aufgeführten Studien wurde in der vorliegenden Arbeit ein schwerer WH-Mangel nicht ab einem bestimmten Cut-off-Wert des WH aus einem Stimulationstest definiert. Es wurde davon ausgegangen, dass der resultierende WH-Peak nach Arginin-Stimulation oder der max. erreichbare WH-Wert der spontanen nächtlichen WH-Sekretion umso kleiner ausfiel, je schwerwiegender der WH-Mangel war. Dieses Vorgehen bildet annähernd die Kategorisierung von Fujio et al. (2013) [70] ab, bei der ebenfalls der WH-Mangel umso ausgeprägter war, je niedriger der gemessene WH-Peak war. Nach literarischer Gegenüberstellung ist es folglich berechtigt die Ausprägung der WH-Mangel-Schwere anhand der Höhe des max. WH-Spiegels festzumachen. Die basalen max. WH-Werte korrelierten patientenuntergruppenübergreifend schwach positiv mit dem basalen GU, stärker ausgeprägt bei den GHD-Patienten. Das Alter als möglichen Konfounder dieser Analyse war ab einem Lebensalter von 6,00

Jahren vernachlässigbar. Insgesamt konnte auch in diesem Untersuchungsabschnitt mittels des basalen GU auf den Schweregrad des WH-Mangels geschlossen werden, wenn dieser laborchemisch anhand der max. WH-Spiegel quantifiziert wird: Je schwerwiegender der WH-Mangel, d.h. je kleiner die basalen WH-Werte ausfallen, umso kleiner ist der basale GU bei Kindern <6. Lebensjahr. Auch diese Feststellung muss anhand weiterer Studien mittels vertiefender Analyse auf ihre Validität getestet werden.

Zusammenfassend lässt sich die Hypothese, dass der basale GU als Indikator den Schweregrad des WH-Mangels anzeigen kann, nach sorgfältiger Analyse gewissermaßen bestätigen: Je kleiner der GU, desto schwerwiegender der WH-Mangel. Dies gilt für das vorliegende kleinwüchsige GHD- und pGHD-Patientenkollektiv (v.a. mit idiopathischem WH-Mangel) und bei einer Quantifizierung der Schwere des WH-Mangel über das Wachstumsansprechen im ersten rhGH-Therapiejahr sowie über den max. basalen WH-Spiegel. Ein Verallgemeinerungsversuch der gewonnenen Erkenntnis ist künftig an einem anderen Patientenkollektiv mit WH-Mangel und durch weitere, den Schweregrad eines WH-Mangels erfassender Variablen hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit dem GU zu unternehmen.

### 4.4.2 Berechnung des Grundumsatzes anhand ausgewählter Formeln bei Adipositas

Die erste gruppenspezifische Zusatzuntersuchung der Patientengruppe mit Adipositas zielte darauf ab, aus einer Sammlung von bereits publizierten Formeln die am besten geeignete Formel hinsichtlich Richtigkeit und Präzision zur Berechnung des GU auszuwählen, die die in der vorliegenden Studie gemessenen adipösen GU-Werte am wahrheitsgetreuesten abbildete. Dieses Vorhaben gestaltete sich sehr praxisnahe, denn die ausgewählte Formel sollte künftig zur Ermittlung des GU zum Einsatz kommen, falls dieser nicht mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube gemessen werden kann. Auch Hofsteenge et al. (2010) [106] erkannten angesichts der hohen und zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Jugendlichen, dass es wichtig ist den GU akkurat vorhersagen zu können, um erreichbare Ziele bei der Nahrungszufuhr und im Rahmen von gewichtsreduzierenden Programmen aufstellen zu können. Diese Situation registrierten auch Derumeaux-Burel et al. [47] bereits 2004. Sie konstatierten, dass das Erfassen von LBM und GU in solchen Interventionsprogrammen notwendig ist, um diese stets mit dem Ziel die FFM zu erhalten anpassen zu können. Lazzer et al. (2006) [137] betonten, dass die GU-Messung mittels indirekter Kalorimetrie den Goldstandard in der Ermittlung des GU darstellt. Der regelmäßige Gebrauch im klinischen Alltag wird jedoch durch ihre Komplexität, den Mangel an ausgebildetem Personal und die hohen Kosten der Ausrüstung limitiert [137]. Hofsteenge et al. [106] bemerkten ebenfalls die erschwerte Durchführbarkeit einer GU-Messung in einem diätetischen Setting und begründeten damit u.a. die Relevanz der Entwicklung von den GU vorhersagenden Gleichungen fernab von dessen Messung. Lazzer et al. [137] gaben an, dass einige Autoren seit Beginn des 20. Jahrhunderts versuchten, den GU von Kindern und Jugendlichen anhand von Formeln basierend auf anthropometrischen Parametern und Daten der Körperzusammensetzung aufzustellen. Laut Hofsteenge et al. [106] wurden nur wenige Formeln speziell für übergewichtige und adipöse Jugendliche konzipiert. Sie ergänzten, dass eine Validierung der Gleichungen in den meisten Studien anhand von gesunden Kindern und kaum an adipösen Jugendlichen erfolgte. Durch die fehlende Information über akkurate GU-Formeln für adipöse Patienten, besteht

auch kein Konsens darüber, welche Formel bei diesem Kollektiv anzuwenden ist [106]. Aufgrund dieser beschriebenen klinischen Relevanz war es ein Bestreben der vorliegenden Arbeit, die Validität solcher den GU vorhersagender Formeln durch Gegenüberstellung mit den wahren gemessenen GU-Werten des eingeschlossenen adipösen Patientenkollektives zu untersuchen. Des Weiteren wurde dieses Ziel durch die Beobachtung motiviert, dass bei der GU-Messung im Rahmen der Adipositas-Sprechstunde der zugleich vom Messgerät mittels Harris-Benedict-Formel [97] errechnete GU-Wert stets deutlich größer war als der jeweilige gemessene GU. Auch Frankenfield et al. (2003) [68] stellten fest, dass die Harris-Benedict-Gleichung dazu tendiert den GU insbesondere bei adipösen Individuen zu überschätzen. Sie schlugen daher stellvertretend eine Korrektur dieser Formel auf das KG vor, wodurch jedoch der GU tendenziell unterschätzt wird. Die hier erfolgte Studie machte es sich hingegen zur Aufgabe nach einem adäquaten Ersatz dieser Gleichung in Form einer besser geeigneten Formel zu recherchieren und diese auf ihre realitätsgetreue Gültigkeit zu testen. Die Bezugsliteratur zu diesem Vorhaben stellte die niederländische Publikation von Hofsteenge et al. aus dem Jahre 2010 [106] dar. Diese zielte ebenfalls darauf ab, die Validität von den GU vorhersagenden, publizierten Formeln im Vergleich mit den GU-Messergebnissen der indirekten Kalorimetrie an übergewichtigen und adipösen Jugendlichen zu untersuchen. In Bezug auf das Studiendesign differierte das niederländische Patientenkollektiv ( $n \sigma = 51$ ,  $n \text{♀} = 70$ ) etwas von der hinsichtlich der Patientenanzahl um mehr als doppelt so großen, vorliegenden Patientengruppe mit Adipositas ( $n \sigma = 160$ ,  $n \text{♀} = 158$ ). So waren die Patienten von Hofsteenge et al. [106] mit einem mittleren Alter von  $14,4 \pm 1,7$  Jahre (12–18 Jahre) älter und wiesen entweder ein Übergewicht oder eine Adipositas auf, während die hier untersuchten Patienten in einem medianen Alter von 11,82 Jahren (4,32–19,00 Jahre) ausschließlich adipös waren. Jedoch ist beiden Gruppen gemein, dass eine sekundäre Grunderkrankung, die das Übergewicht bzw. die Adipositas bedingt, zum Studienausschluss führte. Hofsteenge et al. [106] differenzierten das Patientenkollektiv anhand ihrer Ethnizität in eine „Western category“ als europäische Gruppe und in eine „non-Western category“ für Patienten, die außerhalb Europas geboren wurden. Eine solche Unterteilung nahm die vorliegende Studie nicht vor,

weshalb auch keine Aussagen zu ethnischen Unterschieden der Ergebnisse getroffen werden können. Dies war jedoch auch kein Ziel der Arbeit. Die apparativ erhobenen Daten entsprangen bei Hofsteenge et al. [106] im Falle der GU-Messung der indirekten Kalorimetrie mit Haube und die der Körperzusammensetzung dem DXA-Messgerät. Somit stimmte die Methodik der Datenerhebung mit derjenigen der Arbeit überein. Hofsteenge et al. [106] wählten publizierte Formeln von 10 verschiedenen Autoren aus (meist für jedes Geschlecht eine Formel), wobei von sechs Autoren jeweils zwei unterschiedliche Formeln verwendet wurden (entweder für jedes Geschlecht oder geschlechtsübergreifend oder eine zusätzliche geschlechtsunabhängige Formel, gekennzeichnet mit (1) und (2), vgl. Kap. 2.7.4). So ergaben sich 16 Einzelformeln (Formeln getrennt nach Jungen und Mädchen wurden als eine Formel von einem Autor betrachtet). Die hier durchgeführte Studie schloss ergänzend als 17. Formel die Harris-Benedict-Gleichung (1918) [97] mit ein. Die Formeln wurden basierend auf unterschiedlichen Grundpopulationen entwickelt: an normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen (Henry et al. (1999) [103], Henry (2005) [102], Schofield (1985) [216], FAO/WHO/UNU (1985) [60]), an normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen (Molnár et al. (1995) [160], Müller et al. (2004) [163]) und an adipösen Kindern und Jugendlichen (Derumeaux-Burel et al. (2004) [47], Lazzer et al. (2006) [137], Schmelzle et al. (2004) [209], Tverskaya et al. (1998) [244]). Die meisten Formeln rechneten mit KH und KG (inkl. Harris-Benedict-Gleichung [97]). Nur vier Formeln basierten auf FFM und FM. Hofsteenge et al. [106] suchten unter allen Formeln unabhängig von der Rechnungsbasis die genaueste Gleichung jeweils für Jungen und Mädchen aus der „Western category“ und der „non-Western category“ aus. Die hier erfolgte Arbeit ging präziser vor und wählte vier am besten geeignete Formeln aus: für jedes Geschlecht eine Formel basierend auf KH-KG und FFM-FM. Angemerkt werden muss, dass einzelne Formeln nur für bestimmte Altersgruppen ausgelegt waren, weshalb die Berechnungen nicht immer an dem gesamten adipösen Kollektiv ( $n = 318$ ) erfolgten. Der basale gemessene GU ging in die Analyse ein und für die auf FFM-FM basierenden Formeln wurde zusätzlich die FFM erhoben.

Die grundlegende Vorgehensweise in der Überprüfung der Formeln gestaltete sich bei Hofsteenge et al. [106] und der vorliegenden Studie identisch: Es wurde der GU des jeweiligen Patienten gemessen und dem berechneten GU-Wert aus jeder der aufgeführten Formeln vergleichend gegenübergestellt. Die exakte Auswahl der letztlich am besten geeigneten Formel unterschied sich jedoch. In der hier erfolgten Arbeit wurden zunächst für jeden Patienten pro Formel seine absolute Abweichung ermittelt und anschließend geschlechtsspezifisch für jede Formel der Median dieser absoluten Abweichung errechnet. Die Formel mit der geringsten medianen Abweichung konnte als die am besten geeignete Formel angesehen werden (vgl. Kap. 3.4.2.1 **A) Absolute Abweichung des mittels Formel errechneten Grundumsatzes vom gemessenen Grundumsatz bei adipösen Patienten**). Da dieses Vorgehen die Streuung und Ausreißer-Werte ungenügend berücksichtigte, erwies es sich als unzureichend und ist der Vollständigkeit halber aufgeführt, sollte aber nicht diskutiert werden, da die Ergebnisse nicht mit den endgültig resultierenden übereinstimmen. Hofsteenge et al. [106] evaluierten hingegen die Formeln anhand des Prozentsatzes von Jugendlichen, deren berechneter GU im Bereich von  $\pm 10\%$  ihres gemessenen GU lag und durch die Angabe der mittleren prozentualen Abweichung zwischen berechnetem und gemessenem Wert (Bias) sowie über die Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (*engl. root mean squared prediction error = RMSE*). So erachteten sie eine Vorhersage zwischen 90% und 110% des gemessenen GU als akkurat, eine solche  $< 90\%$  als unterschätzt und  $> 110\%$  als überschätzt. An dieser Art der Analyse orientierte sich die vorliegende Arbeit teilweise bei der Entwicklung des in Kap. 2.7.4 erläuterten Auswahlalgorithmus (vgl. Kap. 3.4.2.1 **B) Auswahlalgorithmus**). Gemäß Hofsteenge et al. [106] wurde ein berechneter GU-Wert, der sich innerhalb des Prozentbereiches des gemessenen GU von 90%–110% ( $\pm 10\%$ ) befand als sehr gute Vorhersage gewertet. Auch hierbei wurde stets pro Formel und pro Geschlecht analysiert, wie hoch der prozentuale Patientenanteil war, der eine solche Abweichung aufwies. Allerdings wurde nicht nur dieser Bereich fokussiert, sondern zuvor für insgesamt vier Prozentbereiche unterschiedlichster Vorhersagekraft (vgl. Kap. 2.7.4) mit dem

schlechtesten beginnend eine definierte Anzahl an Formeln schrittweise ausgeschlossen, die den geringsten prozentualen Patientenanteil in dem jeweiligen Prozentbereich aufwiesen. Letztlich wurde unter den Formeln mit der sehr guten Vorhersage  $\pm 10\%$  diejenige als die am besten geeignete Formel ausgewählt, bei der der kleinste MW der absoluten Abweichung des errechneten vom gemessenen GU vorlag. Formeln, deren berechnete GU-Werte  $< 60\%$  des gemessenen GU betrugten galten als stark unterschätzte Vorhersage und bei einem Ergebnis von  $> 140\%$  als stark überschätzte Vorhersage. Dieser Algorithmus ist um einiges komplexer als das analytische Vorgehen von Hofsteenge et al. [106]. Allerdings konnte mittels des Auswahlalgorithmus sichergestellt werden, dass die am besten geeignete Formel die geringsten Werte in den Ausreißer-Bereichen ( $< 60\%$ ,  $> 140\%$ ) und die meisten GU-Werte in den anderen Prozentbereichen (v.a. innerhalb der Abweichung von  $\pm 10\%$ ) aufzeigte. Darüber hinaus sollte mit dem letzten Schritt ein Bezug zum wahren Grundwert des gemessenen GU hergestellt werden. Trotz der in einigen Punkten unterschiedlichen Auswahlverfahren von Hofsteenge et al. [106] und der vorliegenden Studie, ist ein Vergleich der Ergebnisse durchaus zulässig. Für die gesamte Gruppe der adipösen Adoleszenten erachteten Hofsteenge et al. [106] allgemein die Formel von Molnár et al. (2) [160] als die den gemessenen GU am besten vorhersagende Gleichung. Als die nächstbesten Formeln empfanden sie diejenigen von Lazzer et al. (1) [137] und Schmelzle et al. [209]. Alle diese drei Formeln basieren auf der Berechnung mit **KH und KG**. Auf dieser KH-KG-Basis war die geeignetste Gleichung in der vorliegenden Arbeit geschlechtsübergreifend die Formel von Müller et al. (1) [163], gefolgt von der Formel nach Schmelzle et al. [209] und Molnár et al. (2) [160]. Die Gegenüberstellung mit den Ergebnissen von Hofsteenge et al. [106] zeigt, dass hinsichtlich der mitunter sehr gut geeigneten Formeln von Schmelzle et al. [209] und Molnár et al. (2) [160] Übereinstimmungen vorliegen. Jedoch unterschied sich die beste Formel der vorliegenden Studie (Müller et al. (1) [163]), von derjenigen von Hofsteenge et al. [106] (Molnár et al. (2) [160]). Ein Grund hierfür kann sein, dass die Formel nach Molnár et al. (2) [160] für ein Altersspektrum von 10–16 Jahren ausgelegt ist, was im Mittel dem jugendlichen Alter des niederländischen Patientenkollektives von Hofsteenge et al. sehr nahekommt. Die Müller

et al. (1)-Formel [163] ist sowohl für Kinder als auch Jugendliche entwickelt worden (für ein Alter von 5–17 Jahre) und somit für die vorliegenden adipösen Kindern und Jugendlichen besser geeignet gewesen. Beiden Formeln ist gemein, dass sie mit den gleichen Parametern (KH, KG, Alter und Geschlecht) rechnen und für normalgewichtige, übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche gelten. In der geschlechtsspezifischen Untersuchung war in der hier erfolgten Studie für die adipösen Jungen die KH-KG-Formel von Müller et al. (1) [163] ebenfalls am besten geeignet. Dieser schrieben Hofsteenge et al. [106] die präziseste Vorhersage bei den Patienten mit außereuropäischen Wurzeln („non-Western category“) zu. Bei den adipösen Mädchen war die FAO/WHO/UNU (2)-Formel [60] mit der Basis KH-KG als die am besten geeignete der vorliegenden Studie festzuhalten. Diese bewerteten Hofsteenge et al. [106] als eine sehr häufig den gemessenen GU überschätzende Formel. Allerdings empfahl diese Formel die niederländische Studie von Van Mil et al. (2001) [249] unter adipösen Jugendlichen für ein Alter von 18–30 Jahre. Denn bereits 1991 sahen Dietz et al. [51] die FAO/WHO/UNU (2)-Formel als die akkuratete Gleichung für adipöse Kohorten (im 10.–18. LJ.) an. Derumeaux-Burel [47] kamen 2004 zu einem ähnlichen Ergebnis. So räumten auch Hofsteenge et al. [106] 2010 ein, dass diese FAO/WHO/UNU (2)-Formel (für 10–18 Jahre) die derzeit am meisten verwendete Formel in den Niederlanden ist. Eine Übereinstimmung zeigt sich in der am schlechtesten geeigneten KH-KG-Formel, die sowohl Hofsteenge et al. [106] als auch die vorliegende Arbeit in der Formel von Schofield (1) [216] sahen. Diese überschätzte sehr häufig den gemessenen GU-Wert, was bei Hofsteenge et al. [106] in 46% der Fälle (Prozentbereich >110%) und in dieser Arbeit bei den adipösen Jungen zu 45% und den Mädchen zu 27% (Prozentbereich >140%) der Fall war. Diese Erkenntnis weicht von Ergebnissen der Studie von Rodriguez et al. (2002) [204] ab, in der die Schofield (1)-Formel [216] als die genaueste Gleichung in einer gemischte Population aus nicht-adipösen und adipösen Kindern und Jugendlichen deklariert wurde. Möglicherweise liegt die Ursache der abweichenden Resultate darin, dass Hofsteenge et al. [106] und die hier erfolgte Studie keine Kinder und Jugendliche mit Normalgewicht einschlossen, auf deren Grundlage die Schofield (1)-Formel [216] jedoch aufgestellt wurde. Die ebenfalls auf

KH-KG basierende Harris-Benedict-Gleichung [97] wies bei beiden Geschlechtern eine gute Vorhersage von 80%–120% ( $\pm 20\%$ ) auf. Folglich war diese nicht unter den deutlich schlechter geeigneten Formeln zu finden. Eine sehr gute Vorhersage im Prozentbereich  $\pm 10\%$  lag jedoch nicht vor. Unter den vier auf **FFM-FM** basierenden Formeln wurde in der vorliegenden Arbeit geschlechtsunabhängig die Formel von Müller et al. (2) [163] als die beste ausgewählt. Hofsteenge et al. [106] deklarierten diese Formel als eine insgesamt geringer akkurate Gleichung. Aus einer tabellarischen Ansicht der Publikation ist allerdings zu entnehmen, dass diese unter den FFM-FM-Formeln diejenige mit der genauesten Vorhersage ist und mit dem Resultat der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Diese Formel war auch für die adipösen Mädchen der Studie am besten geeignet. Bei den Jungen mit Adipositas ergab sich eine genauere Vorhersage bei Anwendung der Formel nach Tverskaya et al. [244]. Die auf FFM-FM basierende Tverskaya et al.-Formel war nach der Formel von Müller et al. (2) gemäß Hofsteenge et al. [106] ebenfalls sehr genau. Dies liegt u.a. daran, dass sie speziell für adipöse Kinder und Jugendliche aufgestellt worden ist. In der hier durchgeführten Studie ist die Formel nach Lazzer et al. (2) [137] auf der Basis FFM-FM als die am schlechtesten geeignete Gleichung aufgrund ihrer häufigen Überschätzung anzusehen. Hofsteenge et al. [106] ist zu entnehmen, dass diese auch sehr häufig die gemessenen GU-Werte überschätzte, was jedoch bei Derumeaux-Burel et al. [47] noch öfters auftrat. Die in dieser Arbeit als die am besten erachteten Formeln sind sowohl geschlechtsübergreifend als auch -spezifisch mit den Ergebnissen von Hofsteenge et al. [106] weitestgehend in Einklang zu bringen. Jedoch unternahmen Hofsteenge et al. [106] keine Differenzierung der Formel-Auswahl nach dem Geschlecht, sondern nach der Ethnizität und sprachen sich auch nicht ausdrücklich neben der präzisesten KH-KG für eine beste FFM-FM-Formel aus.

Abschließend wurde in der vorliegenden Arbeit der Übereinstimmungsgrad zwischen den jeweils ausgewählten, vier am besten geeigneten Formeln und der GU-Messung eruiert. Hierzu kam eine Modifikation des Bland-Altman-Plots zur Anwendung (vgl. Kap. 3.4.2.1 **C) Modifikation des Bland-Altman-Plots**). Auch Hofsteenge et al. [106] nahmen eine solche Analyse ihrer drei präzisesten For-

meln vor. Diese Analyse diente in der Arbeit dazu für jedes Geschlecht zu entscheiden, welche der KH-KG oder FFM-FM basierenden Formel besser geeignet war. Eine bessere Übereinstimmung mit dem gemessenen GU lag bei den adipösen Jungen bei der FFM-FM-Formel nach Tverskaya et al. [244] vor und bei den Mädchen bei der KH-KG basierenden Formel nach FAO/WHO/UNU (2) [60]. Dies ist dadurch zu erklären, dass die FFM durch ihre enge Korrelation mit dem GU (vgl. Kap. 4.2.2) bei den Jungen einen entscheidenderen Beitrag zu einer wahrheitsgetreuen GU-Berechnung liefert als bei den Mädchen. Hofsteenge et al. [106] konnten allerdings keinen Vorteil bei den die FFM beinhaltenden Formeln erkennen. Sie wiesen sogar darauf hin, dass die Parameter der KH-KG-Formeln in der Praxis leichter verfügbar sind als die aufwendige Ermittlung der Körperzusammensetzung. Dagegen betonten Lazzer et al. (2006) [137], dass bei adipösen Personen die FFM und FM die Streuung des GU besser erklären als das KG. Sie ergänzten, dass die Körperzusammensetzung in GU-Formeln nur selten bedacht wird, was sich auch an der geringen Anzahl der angewandten FFM-FM-Formeln in dieser Arbeit zeigte. Dies konstatierten auch Derumeaux-Burel et al. (2004) [47]. Hofsteenge et al. [106] konnten nicht ausfindig machen, ob KH-KG- oder FFM-FM-Formeln besser geeignet sind. Die vorliegende Studie zeigte auf, dass beide ähnliche Resultate lieferten. Für adipöse Jungen bot eine FFM-FM-Formeln etwas präzisere Ergebnisse. So konnte die Hypothese bzgl. realitätsgetreueren GU-Werten durch FFM-FM-Formeln nicht generell bestätigt werden, sondern in der Arbeit nur für die adipösen Jungen gesehen werden.

Zusammenfassend wies die vorliegende Studie große Übereinstimmungen mit den Ergebnissen von Hofsteenge et al. [106] und mit anderen Studien auf. Ob die Resultate der Arbeit verallgemeinerbar sind, gilt es durch weitere Studien zu überprüfen. Vor allem ist eine künftige Analyse von Formeln basierend auf FFM-FM zu forcieren. Der Bemerkung von Hofsteenge et al. [106], dass die indirekte Kalorimetrie die beste Wahl der GU-Erfassung bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen darstellt, ist beizupflichten. Die vier besten Formeln der Arbeit waren für die vorliegenden adipösen Patienten besser geeignet als die Harris-Benedict-Gleichung [97] und valide genug, um praktische Anwendung zu erfahren. So kann der GU auch ersatzweise ohne Messung berechnet werden.

### 4.4.3 Erstellen von Perzentilenkurven des Grundumsatzes bei Adipositas

Die zweite gruppenspezifische Zusatzuntersuchung der adipösen Patientengruppe bestand in dem Erstellen von geschlechts- und altersabhängigen GU-Perzentilenkurven. Gemäß der aktuellen Studienlage sind Perzentilenkurven des GU, die speziell für adipöse Kinder und Jugendliche unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter entwickelt wurden, in der Literatur nicht zu finden. Orientierend an den von Kromeyer-Hauschild et al. [127] im Jahre 2001 erhobenen alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Perzentilen für Kinder und Jugendliche in Deutschland und den daraus resultierenden BMI-Perzentilenkurven, bestand in der hier durchgeführten Studie ein ähnliches Bestreben für den GU von adipösen Kindern und Jugendlichen.

Allerdings wies das vorliegende adipöse Patientenkollektiv ( $n = 315$ ) bei Weitem nicht einen solch großen Umfang auf wie die von Kromeyer-Hauschild et al. [127] veranlasste Studie, in deren Rahmen BMI-Perzentilen von  $n = 17147$  Jungen und  $n = 17275$  Mädchen (Alter: 0–18 Jahre) aus 17 Untersuchungen unterschiedlichster Regionen Deutschlands erstellt wurden. Das in dieser Arbeit untersuchte GU-Altersspektrum ( $\sigma$ : 9–14 Jahre und  $\text{♀}$ : 9–15 Jahre) entsprach bis auf das Fehlen des Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter weitestgehend demjenigen von Kromeyer-Hauschild [127]. Der auf das Alter bezogene Kurvenverlauf der GU-Perzentilen ist in Einklang mit den basal gewonnenen Erkenntnissen über die Abhängigkeit des GU von dem Alter zu bringen (vgl. Kap. 4.2.2). Überblickend zeigt sich ebenfalls, dass der GU mit zunehmenden Alter anstieg, was Molnár et al. (1997) [161] bei der Untersuchung von adipösen und normalgewichtigen Kindern ( $n = 371$ ) und Kaneko et al. (2013) [117] an gesunden Kindern und Jugendlichen ( $n = 221$ ) beobachteten. In der Analyse der GU-Perzentilen der einzelnen Lebensalter zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine Zunahme der GU-Perzentilen mit steigendem Alter bis zu einem angedeuteten Maximum bei den Jungen im 14. LJ. und bei den Mädchen im 13. LJ.. Anschließend war eine abfallende Tendenz der GU-Werte zu verzeichnen. Die ansteigenden GU-Perzentil-Werte sind mit den pubertätsbedingten Veränderungen in Einklang zu bringen. So erkannten Molnár et al. [161] bereits 1997 einen Anstieg des absoluten GU mit dem Fortschreiten der Pubertät. Die steilste GU-Zunahme lag bei den

von Molnár et al. untersuchten Jungen zwischen 13,0 und 14,9 Jahren und bei den Mädchen zwischen 14,0 und 16,5 Jahren vor, was in Gegenüberstellung mit der vorliegenden Arbeit bei den adipösen Jungen große Übereinstimmung fand und bei den adipösen Mädchen der hier erfolgten Studie in einem etwas jüngeren Alter zu verzeichnen war. Die geschlechtsspezifische Größenordnung der Ergebnisse ist jedoch ähnlich. Zudem fällt im Vergleich der Perzentilenkurven der adipösen Jungen mit denen der adipösen Mädchen auf, dass der Kurvenverlauf der männlichen Patienten größeren Schwankungen unterlag und mehrheitlich höhere GU-Perzentil-Werte aufwies verglichen mit dem Perzentilendiagramm der Mädchen. Auch Molnár et al. [161] gaben an, dass sowohl die adipösen als auch nicht-adipösen Mädchen über einen kleineren absoluten GU in ihrer Studie verfügten als die Jungen. Dies ist anhand der in Kap. 4.2.2 beschriebenen geschlechtsspezifischen GU-Unterschiede zu begründen.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die GU-Perzentilenkurven aufgrund des vorliegend kleinen Patientenumfangs keine allgemeingültige Referenz für alle adipösen Kinder und Jugendlichen in Deutschland darstellen wie dies bei Kromeyer-Hauschild et al. [127] für den BMI der Fall ist. Dennoch bieten sie eine Grundlage, auf die künftige Studien aufbauen können. Denn GU-Perzentilenkurven stellen in der Praxis wichtige Hilfsmittel dar. So können sie beispielsweise als Messkontroll-Instrumente der GU-Werte eingesetzt werden. Zudem ermöglicht ein in die Perzentilenkurve eingezeichneter GU-Wert es dem Arzt und Patient, diese in die Gesamtheit aller GU-Werte von adipösen Patienten einordnen zu können und über diese den Schweregrad der Adipositas groborientierend einschätzen zu können. Aufgrund der positiven Korrelationen von BMI, FM und LBM mit dem GU (vgl. Kap. 3.2.2.4, 3.2.2.3 und 4.2.2) kann davon ausgegangen werden, dass eine zunehmende Rangordnung einer GU-Perzentile mit einem höheren Adipositas-Schweregrad einhergeht. Außerdem kann eine GU-Verlaufsbeobachtung z.B. im Rahmen einer LI anhand dieser Perzentilenkurven dokumentierbar und hierüber der Erfolgsgrad einer solchen beurteilbar werden. Eine erfolgreiche LI zeigt sich durch eine BMI-Reduktion und LBM- sowie GU-Zunahme

(vgl. Kap. 4.3.2 und 4.3.2). Zu beachten ist, dass ein GU-Anstieg auch eine Zunahme des Adipositas-Schweregrades bedeuten kann, wenn eine starke BMI- bzw. FM-Zunahme zu einem LBM-Anstieg führt (gescheiterte LI, vgl. Kap. 4.3.2).

Kommt es nach einer LI zu einem verminderten GU, kann dies laut Lehrke et al. (2009) [140] das Ergebnis mehrfacher Reduktionsdiäten sein. Folglich kann angenommen werden, dass das Konzept einer multimodalen LI bestehend aus einer Ernährungstherapie und Bewegungstherapie nicht adäquat umgesetzt wurde und die diätetischen Maßnahmen überwogen. Denn wie bereits in Kap. 4.3.2 diskutiert und gemäß Menozzi et al. (2000) [157] führt eine überwiegende Restriktion der Nahrungsaufnahme und damit der Energiezufuhr zu einer Reduktion des GU. Ein erniedrigter GU kann nach einer LI zu einer erneuten Gewichtszunahme führen, was mit Erkrankungen der Schilddrüse vergleichbar ist (niedriger GU bewirkt Gewichtszunahme, hoher GU zieht Gewichtsreduktion nach sich), vgl. [140] und Kap. 1.4.2. Dieser Sachverhalt konnte in prospektiven Longitudinalstudien bereits erkannt werden [140]. Demnach kam es bei Erwachsenen und Kindern mit einem niedrigen GU zu einer stärkeren Gewichtssteigerung als bei Personen mit regelrechtem oder höherem GU [140]. Des Weiteren konnte gemäß Holub et al. (2003) [107] bereits gezeigt werden, dass Kinder von adipösen Eltern im Durchschnitt einen um 22% geringeren GU aufwiesen verglichen mit Kindern gleichen Körpergewichtes von normalgewichtigen Eltern. Diese Kinder wurden dann mit einem signifikant höheren prozentualen Anteil ebenfalls übergewichtig oder adipös [90; 107]. Eine Längsschnittstudie an Säuglingen kam zu dem Ergebnis, dass diejenigen in einem Alter von 12 Monaten adipös wurden, die im 3. Lebensmonat über den geringsten GU verfügten [107]. Auch ein pathologisch verminderter GU im Rahmen von syndromalen Erkrankungen kann das Auftreten einer Adipositas begünstigen. So ist das Prader Willi-Syndrom beispielweise mit einer Adipositas assoziiert. Gründe hierfür sind neben der Hyperphagie und der reduzierten körperlichen Aktivität auch der erniedrigte GU [7]. Bakker et al. (2015) [7] kamen zu dem Ergebnis, dass durch das Verabreichen von rhGH bei den durch sie untersuchten n = 47 Kinder mit Prader Willi-Syndrom u.a. der FM-Anteil reduziert und der Adiponektin-Spiegel gesteigert werden konnte, was vor der Entwicklung einer Adipositas und eines Diabetes mellitus Typ II schützte.

### 4.5 Besonderheiten des Grundumsatzes bei UTS

Eine weitere gruppenspezifische Zusatzuntersuchung der kleinwüchsigen Patienten beschäftigte sich mit den Besonderheiten der GU-Werte der UTS-Patientenuntergruppe, die in der Diskussion des basalen GU und des GU unter rhGH-Therapie bei Kleinwuchs auffielen (vgl. Kap. 4.2.1 und 4.3.1). Anlass hierfür bot u.a. die Studie von Wells et al. [261] aus dem Jahre 2013, die es sich zur Aufgabe machte den Muskelmetabolismus von UTS-Patientinnen (n = 15) mittels MRS vor und während einer körperlichen Betätigung zu erfassen und mit demjenigen einer gesunden Kontrollgruppe (n = 16) zu vergleichen. Wells et al. gaben an, dass für UTS-Patientinnen eine Reduktion der körperlichen Aktivität berichtet wurde, was u.a. durch ihre kardiorespiratorischen Funktionseinschränkungen bedingt sein kann. Dies veranlasste Wells et al. den Metabolismus der Skelettmuskulatur zu untersuchen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass UTS-Patientinnen während einer körperlichen Anstrengung einen größeren anaeroben Stress aufweisen und somit unter einer zunehmenden Muskelermüdung leiden, die nur kurzandauernde Aktivitäten zulässt. Der Metabolismus in der Erholungsphase schien nach Wells et al. demjenigen der gesunden Kontrollgruppe zu gleichen, was einen regelrechten mitochondrialen Metabolismus und Sauerstofftransport vermuten ließ. Die von Wells et al. erfassten Abnormitäten im Skelettmuskel-Metabolismus bei UTS boten aufgrund der engen Korrelation von GU und LBM (vgl. Kap. 4.2.1) in der Arbeit Anlass den GU der vorliegenden UTS-Mädchen genauer bzgl. eines möglicherweise deutlich höheren GU zu analysieren. Zudem besteht angesichts der aktuellen Studienlage keine ausreichende Erforschung des GU bei UTS.

#### 4.5.1 Basaler Grundumsatz und seine Determinanten bei UTS-Patientinnen versus kleinwüchsige Patientinnen bzw. gesunde Mädchen

Bereits in der zu Beginn der vorliegenden Studie durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse erwies sich u.a. das Bestehen eines UTS als ein starker, unabhängiger, den GU determinierender Faktor. Dies zeigt sich auch im Rahmen der Feinanalyse mittels bivariater Statistik. So verfügten die UTS-Mädchen (n =

23) unter allen anderen kleinwüchsigen Patientinnen ( $n = 69$ ) und im Vergleich zu der RG ( $N = 20$ ) im Median über den weitaus **größten basalen GU** (vgl. medianer  $GU_{UTS} = 1082$  kcal/d vs. medianer  $GU_{\text{kleinwüchsige Mädchen}} = 797$  kcal/d vs. medianer  $GU_{RG} = 837$  kcal/d). Prozentual war dieser um 26% größer als derjenige der anderen kleinwüchsigen Mädchen und um 23% größer verglichen mit der RG. Torres-Santiago et al. [242] analysierten 2013 den GU von  $n = 40$  Mädchen mit UTS unter der oralen oder transdermalen Behandlung mit  $17\beta$ -Estradiol. Sie erfassten den GU bezogen auf die FFM ( $GU/FFM$ ). Dieser lag bei ihren untersuchten UTS-Patientinnen basal vor Gabe des  $17\beta$ -Estradiols bei mittleren  $35 \pm 1$  kcal/kg FFM/d. In der vorliegenden Studie erfolgte hingegen stets die Angabe der absoluten GU-Werte unabhängig von deren Beziehung zu der FFM. Bezieht man den GU der hier untersuchten UTS-Mädchen auf deren FFM bzw. LBM, so ergab sich ein deutlich größerer medianer  $GU/FFM$  bzw.  $GU/LBM$  als derjenige des Patientenkollektives von Torres-Santiago et al.. Dies lässt sich durch Unterschiede im Alter erklären. So war das vorliegende UTS-Kollektiv mit im Median 7,43 Jahre deutlich jünger als die Kohorte von Torres-Santiago et al. mit mittleren  $16,7 \pm 1,7$  Jahren. Da laut Kaneko et al. (2013) [117] der GU bezogen auf die FFM bei Kindern und Jugendlichen mit dem Alter abnimmt, sind die Ergebnisse miteinander zu vereinen. Auf ähnliche Weise erfassten Mauras et al. (2007) [150] den GU von  $n = 11$  mit rhGH-therapierten UTS-Mädchen, die ebenfalls im Rahmen der Studie randomisiert oral und transdermal  $17\beta$ -Estradiol erhielten. Sie erhoben vor Beginn der Behandlung den GU bezogen auf die FFM mit im Mittel  $44,0 \pm 1,4$  kcal/kg FFM/d bei einer mittleren FFM von  $30,0 \pm 2,0$  kg, woraus ein absoluter GU von ca. mittleren 1320 kcal/d zu erschließen war. Dieser mittlere GU-Wert kommt dem medianen GU des vorliegenden UTS-Kollektivs nahe, ist durch das höhere Alter ( $13,4 \pm 0,5$  Jahre) der UTS-Patientinnen von Mauras et al. jedoch begründbar größer.

Beide genannten Studien von Torres-Santiago et al. [242] und Mauras et al. [150] beinhalteten keine Kontrollgruppe und konnten somit auch keine vergleichende Gegenüberstellung der GU-Werte von UTS-Patientinnen mit denjenigen gesunder Personen tätigen, so wie es in der vorliegenden Arbeit erfolgt ist. Eine däni-

sche Studie von Gravholt et al. (2000) [85] verfügte über eine zu ihrer erwachsenen UTS-Patientengruppe (n = 26, mittleres Alter: 33,2±7,9 Jahre) hinsichtlich des Alters passende gesunde Kontrollgruppe (n = 24, mittleres Alter: 32,7±7,6 Jahre) und analysierte u.a. den GU im Rahmen einer Hormonersatztherapie bei UTS mit oralem oder transdermalem 17β-Estradiol und oralem Norethisteron. Sie konnten im Mittel einen GU von 1290±168 kcal/d der UTS-Patientinnen und einen um ca. 10% höheren mittleren GU der gesunden Kontrollgruppe mit 1425±37 kcal/d erheben. Hiervon weichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit etwas ab, da in dieser der GU der UTS-Mädchen im Median um 23% größer war verglichen mit der RG. Allerdings stellten Gravholt et al. fest, dass der GU-Unterschied zwischen UTS und gesunden Personen nach Anpassung für FFM, FM und Serumspiegel des Schilddrüsenhormons T3 kaum noch bestand (vgl. mittlerer korrigierter GU<sub>UTS-Patientinnen</sub> = 1340±30 kcal/d vs. mittlerer korrigierter GU<sub>gesunde Kontrollgruppe</sub> = 1369±31 kcal/d).

Schlussfolgernd kann in Gegenüberstellung mit der hier durchgeführten Studie angenommen werden, dass im Kindesalter die Unterschiede im GU von UTS-Mädchen, kleinwüchsigen Patientinnen und gesunden Mädchen deutlicher ausfallen als im Erwachsenenalter, was möglicherweise durch die von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter durchlaufenen Veränderungen der homöostatischen Regulation des Metabolismus bedingt sein kann. Da diesbezüglich derzeit keine exakt vergleichbaren Studien existieren, ist diesem Sachverhalt künftig durch weitere Forschung nachzugehen. Letztlich wurde die gemachte Beobachtung eines mehrheitlich größeren basalen GU in der UTS-Patientenuntergruppe verglichen mit den GU-Werten der restlichen kleinwüchsigen Patientinnen und der gesunden Mädchen auf ihre Signifikanz überprüft. Es resultierte ein hoch-signifikantes Ergebnis (p-Wert ≤0,001). Um diese Signifikanz auch auf andere UTS-Mädchen und kleinwüchsige Patientenkollektive übertragen zu können, sind weiterführende Studien notwendig. Unterstützt wird die Feststellung des signifikant größeren GU bei UTS durch die Gegenüberstellung des medianen basalen GU (GU 1) der UTS-Mädchen mit dem medianen GU-Wert (GU 2) nach 6-monatiger rhGH-Therapie der anderen kleinwüchsigen Patientinnen. Dabei zeigt sich, dass

auch ohne rhGH der mediane basale UTS-GU beachtlich größer ausfiel als derjenige der kleinwüchsigen Mädchen, der mehrheitlich unter rhGH deutlich angestiegen ist (vgl. medianer GU 1 UTS-Mädchen = 1082 kcal/d vs. medianer GU 2 kleinwüchsige Mädchen = 922 kcal/d).

Auf der Suche nach möglichen Erklärungsansätze für den signifikant erhöhten basalen GU bei UTS wurde in dieser Arbeit über die Messung der **LBM** auch die den GU beeinflussende Muskelmasse (vgl. Kap. 1.1.4) erfasst. So verfügten die UTS-Mädchen unter allen kleinwüchsigen Patientinnen über die im Median größte basale LBM (vgl. mediane LBM UTS-Mädchen = 12,91 kg vs. mediane LBM kleinwüchsige Mädchen = 11,95 kg). Dies ist u.a. durch ihr verglichen mit den kleinwüchsigen Mädchen etwas höheres medianes Alter zu erklären. Denn mit Zunahme des Alters kommt es zu einem vermehrten Anstieg der LBM (vgl. Kap. 4.2.1). Anders als bei dem basalen GU, war die basale LBM der UTS-Patientinnen dagegen im Median um mehr als die Hälfte kleiner verglichen mit derjenigen der RG (vgl. mediane LBM RG = 25 kg). Wells et al. (2013) [261] erhoben bei der Untersuchung des Muskelmetabolismus der UTS-Patientinnen ebenfalls deren Körperzusammensetzung und hierunter auch die LBM. Diese betrug bei UTS im Mittel  $34,1 \pm 7,9$  kg und bei der gesunden Kontrollgruppe  $34,3 \pm 8,9$  kg. Somit sind die von Wells et al. gemessenen mittleren LBM-Werte bei beiden Gruppen deutlich größer als die im Median in dieser Studie erfassten Werte. Grund hierfür ist u.a. das deutlich größere Alter des UTS-Kollektivs (mittleres Alter:  $13,9 \pm 2,6$  Jahre) und der gesunden Kohorte (mittleres Alter:  $12,8 \pm 3,4$  Jahre) von Wells et al.. Interessant ist, dass zwischen der gesunden und der UTS-Gruppe von Wells et al. bzgl. der LBM im Mittel kaum ein Unterschied zu beobachten war, der in der vorliegenden Studie allerdings bestand. Dies lässt vermuten, dass mit steigendem Alter und beginnender Pubertät die LBM der UTS-Mädchen sich möglicherweise den gesunden Werten annähert. Durch Gabe von rhGH wird dies zusätzlich gefördert (vgl. Kap. 4.3.1). Die Analyse der basalen LBM zeigte allerdings, dass die LBM alleine den hohen GU bei UTS nicht erklären konnte, da die RG im Median über eine deutlich größere LBM und jedoch über einen kleineren GU verfügte.

Wie Kap. 1.3.3.3 zu entnehmen ist, wird von einer hohen Adipositas-Prävalenz der UTS-Patientinnen in der Pubertät und im Erwachsenenalter berichtet. Ein damit einhergehender, erhöhter **BMI** kann durch Zunahme der LBM auch zu einem GU-Anstieg beitragen (vgl. Kap. 4.3.2). So sollte versucht werden über die Höhe des BMI den erhöhten GU der UTS-Patientinnen zu erklären. Zwar wiesen die UTS-Mädchen im Median einen um 10% größeren BMI auf als die anderen kleinwüchsigen Patientinnen, verglichen mit dem medianen BMI der RG ergibt sich aber kein nennenswerter Unterschied: medianer BMI<sub>UTS-Mädchen</sub> = 16 kg/m<sup>2</sup> vs. medianer BMI<sub>RG</sub> = 15,7 kg/m<sup>2</sup>. Folglich sind in diesem Alter der UTS-Mädchen mit im Median 7,38 Jahren noch keine Abweichungen von dem gesunden BMI (medianes Alter<sub>RG</sub>: 8,2 Jahre) wahrzunehmen. Diese Erkenntnis lässt sich in Einklang mit den Ergebnissen von Blackett et al. (2000) [19] bringen. So berichteten diese, dass der BMI im Kindesalter bei UTS noch normwertig ist und erst ab einem Alter von ca. 9 Jahren zu steigen beginnt. Die nahezu identischen medianen BMI-Werte der UTS-Mädchen und der RG erklären somit nicht den größeren GU bei UTS. Erstaunlich ist, dass dieser signifikant erhöhte GU nicht vor einer Adipositas in der Pubertät und im Erwachsenenalter schützt. Denn gemäß Kap. 1.4.2 ist ein erniedrigter GU eigentlich ein Risikofaktor einer Adipositas.

Abschließend sind weitere mögliche **Ursachen des signifikant erhöhten GU** bei UTS verglichen mit allen anderen an der Studie teilgehabten Mädchen zu erläutern. Wie in Kap. 1.1.4 eingangs erwähnt wurde, stellen die Schilddrüsenhormone wichtige den GU regulierende Einflussgrößen dar. So erfassten auch Gelfand et al. (1987) [75], dass ein Anstieg der Schilddrüsenhormone zu einer deutlichen Zunahme des GU führt. Übertragen auf UTS-Patientinnen existieren zwei Studien, die von einem erhöhten Serumspiegeln der Schilddrüsenhormone bei UTS berichten. So fanden De Felice et al. (1991) [44] heraus, dass die Spiegel des Schilddrüsenhormons T3 und des freien T3 (fT3) in ihrer untersuchten UTS-Gruppe signifikant erhöht waren. Gravholt et al. (2000) [85] ergänzten, dass auch das TSH und das freie T4 (fT4) signifikant größer bei UTS-Patienten sind verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie waren die erhobenen Serumkonzentrationen des TSH und des T4 regelrecht und unterschieden sich nicht von den Werten der anderen kleinwüchsigen und gesunden

Mädchen. Folglich tragen erhöhte Serumspiegel der Schilddrüsenhormone zwar zu einem erhöhten GU bei, in der hier erfolgten Studie sind diese aufgrund ihrer Normwertigkeit jedoch nicht der Grund des erhöhten GU bei UTS.

Des Weiteren führt ein gesteigerter Sympathikustonus zu einem Anstieg des GU (vgl. Kap. 1.1.4). Dies konstatierten auch Hunter et al. (2006) [111]. Sie machten die erhöhte Sympathikusaktivität während eines 40-minütigen aeroben körperlichen Trainings für die zugleich beobachtete GU-Zunahme verantwortlich. In der Literatur sind Berichte über ein allgemein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und hierunter über eine gesteigerte Herzfrequenz sowie einen erhöhten Blutdruck bei UTS-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Personen zu finden (vgl. Studien von Nathwani et al. (2000) [168], Gravholt et al. (2006) [86], Zuckerman-Levi et al. (2006) [271] und O’Gorman et al. (2013) [175]). Zuckerman-Levi et al. [271] betonten die von ihnen beobachtete Dysregulation des sympathischen Nervensystems bei UTS, die sich u.a. in Form von erhöhten Noradrenalin-Spiegeln und anhand eines erhöhten Ansprechens auf Katecholamine unter körperlicher Anstrengung zeigte. Solche Charakteristika des vegetativen Nervensystems von UTS-Patientinnen können zu dem gesteigerten GU beitragen. In der hier durchgeführten Studie wurden allerdings die Herzfrequenz und der Blutdruck nicht systematisch erfasst, weshalb hierüber der erhöhte GU letztlich nicht begründet werden kann. Dennoch ist es sehr wahrscheinlich, dass die möglicherweise ebenfalls erhöhten kardiovaskulären Parameter der UTS-Mädchen einen gesteigerten GU bedingen. Dies sollte in künftigen Studien genauer analysiert werden.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln stets diskutiert und begründet wurde, hat die LBM und hierunter auch die Muskelmasse einen entscheidenden Einfluss auf den GU und ist mit diesem stark positiv korreliert (vgl. Kap. 4.2.1). Die von Wells et al. (2013) [261] gesehenen Abnormitäten im Metabolismus der Skelettmuskulatur zeigten sich unter körperlicher Betätigung der UTS-Patientinnen. Sie konnten im Rahmen einer kurzen, hoch-intensiven Aktivität eine gesteigerte anaerobe Glykolyse und eine vermehrte Laktatsäure-Produktion bei den UTS-Mädchen feststellen. Während einer 5-minütigen, geringer intensiven Anstrengung wiesen die UTS-Patientinnen verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte

ATP-Produktion auf. Diese metabolischen Veränderungen lassen einen unter körperlicher Aktivität ebenfalls erhöhten Energiebedarf vermuten. So wurde zu Beginn der Arbeit angenommen, dass die Abnormitäten im Metabolismus der Skelettmuskulatur möglicherweise auch in Ruhe bestehen und hierüber ein erhöhter GU detektierbar ist. Der gesteigerte GU bei UTS konnte in der hier erfolgten Studie erfasst werden. Der Muskelmetabolismus bei UTS wurde im Ruhezustand hinsichtlich etwaiger Unterschiede zu demjenigen von kleinwüchsigen und gesunden Mädchen in dieser Arbeit und auch bei Wells et al. nicht untersucht. So besteht ein Forschungsbedarf in der differenzierten Analyse des ruhenden Muskelmetabolismus bei UTS, um den erhöhten GU erklären zu können. Allerdings kann angesichts der aufgezeigten, starken Abhängigkeit des GU von der LBM bzw. Muskelmasse und der mehrheitlich größeren LBM-Werte bei UTS (s.o.) davon ausgegangen werden, dass diese mitunter zu ihrem gesteigerten GU beitragen.

Ein weiterer bereits in Kap. 4.2.3 diskutierter, den GU determinierender psychischer Faktor ist die Angst. Diese kann laut Schmidt et al. (1996) [212] zu einer GU-Zunahme führen. Die nach Spielberger (1966) [235] und Catell (1965) [31] unterschiedene Zustandsangst und Eigenschaftsangst sind bei UTS insofern von Wichtigkeit, da einige psychometrische Studien bei diesen UTS-Patientinnen ein vermehrtes Auftreten der Angst als Charaktereigenschaft (Eigenschaftsangst) beobachteten (vgl. Studien von McCauley et al. (1995) [153], Kiliç et al. (2005) [121], Schmidt et al. (2006) [211] und Christopoulos et al. (2008) [35]). So sprachen Schmidt et al. (2006) [211] von einer Schüchternheit und Sozialangst der UTS-Patientinnen. Kiliç et al. (2005) [121] erfassten ein geringes Selbstbewusstsein, depressive Züge sowie Angstsymptome bei UTS-Mädchen. Diese erhöhte Ängstlichkeit von UTS-Patientinnen kann möglicherweise ihren erhöhten GU bedingen. Denn gemäß der in Kap. 4.2.3 aufgeführten Studie von Schmidt et al. (1996) [212] geht eine große Ängstlichkeit mit einem signifikant größeren GU einher. In der vorliegenden Studie wurde die Ängstlichkeit der UTS-Mädchen nicht erfasst, deshalb ist abschließend nur davon auszugehen, dass diese mitunter den großen UTS-GU bedingt. Da jedoch anzunehmen ist, dass der Grad der Zustandsangst und Eigenschaftsangst bei der hier erfolgten GU-Messung nicht nur

bei den UTS-Mädchen den GU maßgeblich mitbeeinflusst hat (vgl. Kap. 4.2.3), gilt es bei künftigen GU-Erfassungen stets die bestehende Angst mit zu erheben.

Überblickend kann der signifikant erhöhte GU bei UTS in dieser Arbeit u.a. durch einen gesteigerten Sympathikustonus, Besonderheiten im Metabolismus der Skelettmuskulatur und eine Eigenschaftsangst bedingt sein. Weitere Gründe sollten künftig erforscht werden, da diese Arbeit hierfür nicht primär konzipiert wurde.

### 4.5.2 Verhalten des Grundumsatzes unter rhGH-Therapie bei UTS-Patientinnen

Im Interventionsverlauf war von großem Interesse, ob sich der basal signifikant erhöhte GU bei UTS auch unter rhGH-Therapie als deutlich größer herausstellte verglichen mit den ebenfalls rhGH-therapierten, kleinwüchsigen Patientinnen. Dabei wurde das 1. Untersuchungsintervall fokussiert, da in den ersten 6 Monaten unter rhGH die größte GU-Zunahme festzustellen war (vgl. Kap. 4.3.1). Nach 6-monatiger rhGH-Gabe zeigt sich bei den UTS-Mädchen erneut der größte mediane GU unter den kleinwüchsigen Patientinnen. Interessanter ist jedoch, dass die mediane prozentuale GU-Zunahme der UTS-Patientinnen bei nur 1% liegt, während die anderen kleinwüchsigen Mädchen mit 18% einen beachtlich größeren GU-Zuwachs aufwiesen. Somit lag neben dem basal signifikant erhöhten GU bei UTS nach 6-monatiger rhGH-Therapie kein signifikant stärkerer GU-Anstieg verglichen mit den anderen kleinwüchsigen Mädchen vor. Die kleinere GU-Zunahme bei UTS lässt sich möglicherweise auch über ihre Ängstlichkeit erklären (vgl. Kap. 4.5.1). Denn eigentlich war bei den UTS-Mädchen nach 6 Monaten durch den rhGH-bedingten Einfluss (vgl. Kap. 4.3.1) ein im Vergleich zu dem basalen GU deutlich größerer GU-Wert zu erwarten. Da dies nicht der Fall ist, wiesen die UTS-Patientinnen bei der GU-Messung der 1. Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten evtl. eine geringere Ängstlichkeit auf. Möglicherweise sind sie vertrauter mit der angsterregenden Messsituation und den Untersuchungsbedingungen geworden. Dies ist nur eine Vermutung, die es künftig u.a. durch Erheben des Ängstlichkeitsgrades vor einer GU-Messung zu überprüfen gilt.

Letztlich war der mediane GU der UTS-Mädchen auch nach 6-monatiger rhGH-Gabe größer als derjenige der anderen kleinwüchsigen Patientinnen und lag weiterhin deutlich über dem medianen basalen GU der RG. Ob sich der GU bei UTS langfristig unter rhGH den GU-Werten der anderen kleinwüchsigen Gruppe, aufgrund eines nachlassenden Einflusses ihrer Ängstlichkeit auf den GU, annähert, konnte in dem nur einjährigen Beobachtungsintervall der Arbeit nicht abschließend beurteilt werden. Weitere Studien sind erforderlich, die diesen Sachverhalt untersuchen und weiterführende Erklärungen für die beobachtete, geringe GU-Zunahme bei UTS unter rhGH-Therapie finden.

### 4.6 Schwachpunkte und Fehlermöglichkeiten

Die vorliegende Studie wies einige methodische Limitationen auf, die es im Rahmen einer differenzierten Diskussionsführung als mögliche Fehlerquellen näher zu beleuchten gilt.

Initial wurde die hier durchgeführte Studie prospektiv ausgelegt, um lediglich Veränderungen des GU unter rhGH-Therapie und LI zu untersuchen und nicht um verschiedene GU-Werte und weitere Parameter von spezifischen kleinwüchsigen Diagnosegruppen und adipösen Patienten zu analysieren. Angesichts des langen Beobachtungszeitraums und des in dieser Zeit generierten, großen Datenumfangs erweiterte sich der analytische Fokus der Studie. Eine umfassende und tiefgründige Untersuchung des GU und seiner Determinanten war nun auch rückblickend basal vor Interventionsbeginn und insbesondere in den ersten 12–38 Behandlungsmonaten zunehmend von Interesse, ebenso wie eine detaillierte GU-Analyse ausgewählter Kleinwuchsdiagnosen sowie gruppenspezifischer Zusatzuntersuchungen. Hieraus entwickelte sich eine retrospektiv-klinische Longitudinalstudie, die ihren prospektiven Anteil durch Untersuchung einer kleinen RG gesunder Mädchen erhielt. Von Vorteil des ursprünglichen Studienkonzeptes war, dass dieses eine überschaubar-konzentrierte Auswertung der Daten vorsah. Demgegenüber barg das tatsächlich umgesetzte Studiendesign durch dessen umfangreichere Datenerhebung, -selektion, -gruppierung und -analyse ein zwangsläufig größeres Risiko unvermeidbarer Fehler. Durch ein präzises und kontrolliertes Vorgehen in der Studiendurchführung sollten diese auf ein geringstmögliches Niveau reduziert werden.

Hinsichtlich der Patientenkollektive wurde bei Kleinwuchs eine differenzierte Untergruppierung nach ursächlichen Erkrankungen vorgenommen, wohingegen in der adipösen Kohorte alle Patienten mit einer multifaktoriell bedingten primären Adipositas zu finden waren. Diese wurde nicht nach den jeweils überwiegend ursächlichen Faktoren untergliedert, wodurch eine Untersuchung des GU und der Körperzusammensetzung in solchen Adipositas-Gruppen nicht möglich gewesen

ist und folglich auch keine Aussagen bzgl. eines etwaigen Zusammenhangs getroffen werden konnten. Ein detailliertes Erfassen der zugrundeliegenden Ätiopathogenese der primären Adipositas ist hierfür künftig erforderlich.

Im Hinblick auf die patientengruppenübergreifenden Einschlusskriterien der Studie besagte ein Hauptkriterium, dass jeder eingeschlossene Patient eine GU-Messung basal vor Interventionsbeginn aufzuweisen hatte. Zudem waren bei Kleinwuchs eine und/oder zwei weitere GU-Erhebungen im Interventionsverlauf (nach 6 Monaten und/oder nach 12 Monaten) erforderlich. Bei Adipositas waren im Gegensatz zu den kleinwüchsigen Patienten weitere GU-Werte im Verlauf (nach 4–12 und/oder 12–38 Monaten) zwar wünschenswert, aber nicht zwingend erforderlich. Denn im Zuge der Akteneinsicht zeigte sich, dass wahrscheinlich aufgrund von mangelnder Compliance nur wenige adipöse Patienten (ca. lediglich die Hälfte) über GU-Verlaufswerte verfügten. Um den basalen GU dennoch an einem großen Adipositas-Kollektiv untersuchen zu können, wurden auch solche adipösen Patienten mit lediglich basal verfügbarem GU-Wert und fehlenden GU-Verlaufswerten eingeschlossen. Unter den kleinwüchsigen und adipösen Patienten mit GU-Werten im Interventionsverlauf musste nur zu einem und bestenfalls an beiden der zwei Kontrollzeitpunkte ein GU-Wert erfasst worden sein. So verfügte zwar jeder Patient über einen basalen GU-Ausgangswert, im Interventionsverlauf lag jedoch oftmals nur die erste oder zweite Kontrollmessung des GU vor, was hauptsächlich das adipöse Patientenkollektiv betraf. Hieraus resultierten die unterschiedlichen Fallzahlen gemessener GU-Werte in den beiden Beobachtungsintervallen. Dies war bei der Auswertung und Interpretation der GU-Veränderung im Interventionsverlauf zu berücksichtigen. Alle drei GU-Werte (basal, 1. und 2. Kontrollmessung) waren lediglich bei einem kleinen Patientenanteil zu eruieren. Eine lückenlose, individuelle Verlaufsbeobachtung über 12 bzw. 12–38 Monate wäre dadurch nur unter Verlust von Patientendaten und somit an einem verglichen mit dem initial eingeschlossenen Patientenumfang deutlich kleineren Kollektiv möglich gewesen unter Minderung der Repräsentativität. Folglich wurden die beiden Kontrollzeiträume getrennt voneinander analysiert durch Bildung der jeweils verfügbaren GU-Differenzen. Eine individuelle Beobachtung des GU-Verhaltens erfolgte somit nur abschnittsweise, was den großen Gesamtvergleich

im Verlauf von den Werten des basalen GU über diejenigen des 1. und 2. Kontrollintervalls einschränkte. In weiterführenden Studien sollte dies durch den ausschließlichen Einschluss von Patienten, bei denen GU-Werte über den kompletten Beobachtungszeitraum der Studie verfügbar sind, korrigiert werden.

Die vorliegende Studie beinhaltete des Weiteren zu Beginn keine gesunde Kohorte. Diese wurde im Studienverlauf nachträglich für die detaillierte Untersuchung des GU primär der UTS-Patientinnen und sekundär der anderen kleinwüchsigen und adipösen Mädchen als weibliche RG rekrutiert. Eine männliche Referenzgruppe wurde nicht eingeschlossen, weshalb künftig eine Kontrollkohorte größeren Umfangs bestehend aus gesunden Mädchen und Jungen wünschenswert ist. Die Messung des GU der vorliegenden RG der gesunden Mädchen entsprach der Methodik, die bei dem Patientenkollektiv angewandt wurde. Zur Erfassung der Körperzusammensetzung kam jedoch nicht die DXA-Untersuchung zur Anwendung, sondern zur Vermeidung des Einsatzes von Röntgenstrahlen, die Methode der BIA. Da gemäß Kap. 1.2.2 die DXA eine höhere Präzision in der Messung der Körperkompartimente aufweist als die BIA, ist ein Vergleich der generierten Werte beider Methoden untereinander nur bedingt möglich. Im Rahmen der aus dieser Studie hervorgegangenen Publikation (siehe Kap. 8 und [17]) korrelierten die FFM-Werte aus der DXA- und der BIA-Messung gut miteinander, wobei die erfolgte Bland-Altman-Analyse jedoch eine tendenzielle Überschätzung der BIA bei Werten der FFM  $<14$  kg und eine Unterschätzung der FFM  $>14$  kg andeutete. Letztlich wurde in dieser Studie davon ausgegangen, dass eine mit der DXA vergleichbare, ebenfalls non-invasive Alternative zur Messung der Körperzusammensetzung bei gesunden pädiatrischen Probanden kaum vorzufinden ist und die BIA die beste Methodik darstellt.

Zur im Bodycomposition-Labor des Universitätskinderklinikums Tübingen erfolgten GU-Messung mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube ist anzumerken, dass stets versucht wurde die in Kap. 1.1.1 aufgeführten Standardbedingungen, die eine Messung des GU definieren, bestmöglich einzuhalten. Jedoch muss beachtet werden, dass der GU in dieser Studie unter klinischen Bedingungen bei den kleinwüchsigen sowie adipösen Kindern und Jugendlichen während ihrer

Routineuntersuchung gemessen wurde und daher das Erreichen eines absoluten Ruhezustandes sowie weiterer Bedingungen nicht gänzlich erfüllbar waren. Daher ist anzunehmen, dass der gemessene GU größer ausfiel als der tatsächliche GU und somit für diesen nicht vollkommen repräsentativ war. Allerdings lässt sich die furchterregende und angsterzeugende Messsituation (Haube über dem Gesicht etc.) gepaart mit der unvertrauten Klinikatmosphäre bei einer pädiatrischen Kohorte und insbesondere bei UTS-Patientinnen kaum vermeiden (vgl. Kap. 4.5). Durch eine kinderfreundliche Einrichtung des Bodycomposition-Labor wurde in dieser Studie bereits versucht, eine angenehme Atmosphäre zu schaffen. Künftige GU-Messungen sollten auf diesen Aspekt noch mehr Wert legen und diesem verbessernd entgegenwirken.

Das Erfassen der Körperzusammensetzung und hierunter v.a. der LBM erfolgte bei dem Patientenkollektiv mittels DXA. Neben der DXA wurde auch bei jedem Patienten eine BIA-Messung durchgeführt, deren Daten jedoch aufgrund der o.g. präziseren DXA-Messergebnisse nicht in die Studie miteingingen. Allerdings wiesen nicht alle Patienten DXA-Werte zu den Zeitpunkten der Erhebung des GU auf, was jedoch keinen Studienausschluss darstellte. Gründe hierfür waren die anfangs eingeschränkte Verfügbarkeit der DXA-Methode und Störungen während der Messung. In Folge war die Patientenanzahl mit verfügbarem GU- plus LBM-, FFM- bzw. FM-Wert deutlich geringer als die ursprünglich eingeschlossene. Da primär der GU im Fokus aller analytischen Betrachtungen dieser Studie stand und die akkurate DXA-Methode zur Anwendung kommen sollte, wurde für die Untersuchung des Zusammenhangs von GU und Körperzusammensetzung die geringe Werteanzahl aus der DXA-Messung angenommen. Durch die gesehene große Abhängigkeit der beiden Parameter gilt es dies in nachfolgenden Studien allerdings durch gemeinsames Erfassen von GU und Körperzusammensetzung eines jeden Patienten zu optimieren.

Die statistische Analyse betreffend, war der fokussierte Parameter nahezu aller angewandten Untersuchungen der deskriptiven und induktiven Statistik der GU. In dieser Form wurden Auszüge der Ergebnisse der Arbeit, wie dem Kap. 8 und dem Literaturverweis [16] zu entnehmen sind, im September 2014 in Dublin vorgestellt. Eine weitere Möglichkeit der Analyse des GU besteht darin, diesen mit der Körperzusammensetzung wie der LBM bzw. FFM stets in Bezug zueinander als GU/LBM oder GU/FFM zu setzen. Dadurch wird die enge Beziehung zwischen dem GU und diesen beiden Parametern ausdrücklicher berücksichtigt. So bezogen beispielsweise Nishimoto et al. (2012) [174] die von ihnen gemessenen GU-Werte u.a. auf das KG und die Körperoberfläche, um auf die Körpergröße zu korrigieren. Torres-Santiago et al. (2013) [242] gaben ihre untersuchten GU-Werte in Bezug auf die FFM an. Diese Art der GU-Analyse (GU/FFM) kam als eine Erweiterung der statistischen Untersuchungen in der Publikation dieser Studie zur Anwendung (siehe Kap. 8 und [17]). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch lediglich der GU und seine Determinanten untersucht. Letztlich führten beide Untersuchungsformen nach genauer Prüfung inhaltlich zu vergleichbaren Ergebnissen (z.B. UTS als unabhängiger Prädiktor des basalen GU bzw. GU/FFM, vgl. Kap. 4.5), weshalb durch die alleinige Betrachtung des GU die statistische Auswertung der Arbeit nicht als weniger aussagekräftig oder gar fehlerhaft erachtet werden kann. Ein weiterer zu nennender Punkt ist, dass bei der Analyse der gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen (vgl. Kap. 2.7.4) die jeweilige Vorgehensweise wie bei der Erstellung und Auswertung des Formel-Auswahlalgorithmus sowie der Perzentilenkurven und bei der Anwendung der Bland-Altman-Analyse modifizierend und eigens auf die Studie abgestimmt erfolgte. Inwiefern die erhaltenen Resultate über das vorliegende Patientenkollektiv hinaus auf die Gesamtheit aller kleinwüchsigen und adipösen Patienten übertragbar sind, ist durch sich anschließende Studien zu klären.

Zusammenfassend wurden die in dieser Studie ersichtlich gewordenen Schwachpunkte und Fehlermöglichkeiten gewissenhaft reflektiert und bei der Analyse und Interpretation der gewonnenen Studienergebnisse stets berücksichtigt. Sie bilden eine Orientierungshilfe für daran anknüpfende, künftige Forschungsprojekte.

### 4.7 Schlussfolgerungen und künftige Forschungsdesiderate

Erstmals wurde mit dieser Studie der GU und seine determinierenden Faktoren von kleinwüchsigen und adipösen Patienten getrennt voneinander sowie in vergleichender Gegenüberstellung miteinander basal und unter Interventionsbedingungen (rhGH-Therapie bzw. LI) umfassend und tiefgreifend analysiert. Im literarischen Vergleich ist dies in solch einer Art und Weise in keiner Studie zu finden.

Hinsichtlich des basalen GU erwiesen sich bei den kleinwüchsigen und adipösen Patienten die Patienten(unter)gruppe, das Geschlecht und Alter als wichtige den GU beeinflussende Determinanten. Die LBM war als Haupteinflussfaktor zu verzeichnen.

Das Verhalten des GU unter den o.g. Interventionsmaßnahmen im Sinne einer GU-Zunahme ist als Effekt einer erfolgreichen rhGH-Therapie bzw. LI unter Beachtung bestimmter sich entsprechend verändernder Parameter (z.B. LBM-Anstieg, FM- und BMI-Abnahme) zu werten. Ob das rhGH verglichen mit der hier durchgeführten LI möglicherweise eine größere Effektstärke auf den GU und die Körperzusammensetzung aufwies, kann abschließend aufgrund der unvollkommen standardisierten Vergleichsbasis nicht endgültig geklärt werden. Die Erfassung des GU zur Interventionskontrolle und zur Herstellung einer Interventionsicherheit eignet sich im Rahmen einer klinischen Routineuntersuchung kleinwüchsiger und adipöser Patienten bei gleichzeitiger Erhebung und Mitinterpretation weiterer Einflussgrößen. Eine Feinjustierung und Optimierung der rhGH-Therapie und der Behandlungsschwerpunkte einer LI werden dadurch unterstützt.

Im Hinblick auf die gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen bei Kleinwuchs erwies sich der GU bei den Patienten mit GHD und pGHD als ein Indikator des Schweregrades des WH-Mangels, wenn dieser über den Grad des Wachstumsansprechens im ersten rhGH-Therapiejahr oder über den max. basalen WH-Spiegel quantifiziert wird. Angesichts des signifikant erhöhten basalen GU der

UTS-Mädchen und ihrer jedoch nur gering ausgefallenen GU-Zunahme im 1. Intervall unter rhGH ist davon auszugehen, dass die bereits in der Literatur beschriebene Eigenschaftsangst der UTS-Patientinnen möglicherweise entscheidend zu diesen beobachteten GU-Besonderheiten beitrug. Die im Zuge der gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen der adipösen Patienten für jedes Geschlecht und jede Bezugsbasis (KH-KG bzw. FFM-FM) auf Grundlage der Publikation von Hofsteenge et al. (2010) [106] ausgewählten Formeln sind als besser geeignet zu betrachten als die von dem GU-Messgerät der vorliegenden Studie angewandten Harris-Benedict-Gleichung. Die in dieser Studie erstellten GU-Perzentilenkurven waren überwiegend für das vorliegende adipöse Patientenkollektiv gültig, weisen jedoch einen großen praktischen Nutzen beispielsweise im Rahmen einer Adipositas-Sprechstunde für die Einordnung eines GU-Wertes in eine adipöse Kohorte, für die groborientierende Einschätzung des Adipositas-Schweregrades und für eine kontrollierte GU-Verlaufsbeobachtung unter LI auf.

Schlussfolgernd wurde der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit bzgl. weiterführender wissenschaftlicher Erkenntnisse über den GU von pädiatrischen Patienten mit Abweichungen im metabolischen Haushalt und der Körperzusammensetzung beispielhaft anhand von zwei Patientenkollektiven mit Adipositas und Kleinwuchs Rechnung getragen und damit den Forderungen der FAO/WHO/UNU (2005) [65] und von Psota et al. (2013) [182] orientierend nachgegangen (vgl. Kap. 1.5 und 4). Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse führen zu einem besseren und tiefgreifenderen Verständnis über das Verhalten des GU unter rhGH-Therapie bei Kleinwuchs bzw. LI bei Adipositas und heben dabei den bislang nur unzureichend untersuchten, aber letztlich durchaus sehr bedeutsamen Stellenwert des GU im klinisch-pädiatrischen Setting hervor. Diese Studie eröffnet die Möglichkeit einer künftig festen und zuverlässigen Integration des GU als non-invasiv zu erhebender Kontrollparameter in die Betreuung und Behandlung von kleinwüchsigen und adipösen Kindern und Jugendlichen. Dadurch wird dem allgemeinen Bestreben einer klinisch ganzheitlichen Erfassung und Überwachung des sich unter rhGH bzw. LI verändernden kleinwüchsigen bzw. adipösen Körpers nachgegangen.

In Zukunft sollte jedoch die wissenschaftliche Forschung zu dieser Thematik weiter voranschreiten, um zu verifizieren, dass die in dieser Studie erhaltenen Resultate repräsentativ für die Gesamtheit aller Patienten mit Kleinwuchs bzw. Adipositas sind. Eine Erweiterung und Übertragung der vorliegenden Untersuchungen auf andere kleinwüchsige und adipöse Diagnosegruppen können Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit den gewonnenen Erkenntnissen aufzeigen und so zu einem weiteren Informationsgewinn führen.

Weitere den basalen GU von kleinwüchsigen und adipösen Kindern und Jugendlichen bestimmenden Determinanten sollten ausfindig gemacht werden, um den GU noch facettenreicher erfassen zu können. Hierbei ist mitunter an laborchemische Parameter und deren etwaigen Zusammenhang mit dem GU zu denken. Interessant ist auch die längerfristige Erfassung des GU-Verhaltens unter rhGH bzw. LI über den hier vorliegenden Beobachtungszeitraum hinaus. Wichtig ist es zudem eine künftig standardsiertere Durchführung der LI zu forcieren, um die Effekte dieser mit anderen Interventionsmaßnahmen wie z.B. der rhGH-Therapie besser vergleichbar zu machen. Inwiefern der Schweregrad des WH-Mangels über den GU einschätzbar ist, wenn dieser über andere als die vorgelegenen Parameter quantifiziert wird, gilt es in Zukunft zu prüfen. Von Interesse ist es auch, die beobachteten GU-Besonderheiten der UTS-Patientinnen tiefgründig unter dem Einschluss einer gesunden Kontrollgruppe zu erforschen und hierbei v.a. ursächliche Faktoren zu detektieren (z.B. Aufzeichnen des Angstgrades bei der GU-Messung). Die Entwicklung weiterer GU-Formeln, deren berechneter GU dem gemessenen GU noch näherkommt und die somit zuverlässig bei fehlender Verfügbarkeit einer indirekten Kalorimetrie einsetzbar sind, stellt ebenso ein Forschungsvorhaben dar. Dies betrifft nicht nur adipöse, sondern auch kleinwüchsige Kinder und Jugendliche. Für den allgemein-praktischen Gebrauch der GU-Perzentilenkurven, sollte eine weitere Verifizierung anhand einer größeren Untersuchungskohorte erfolgen. Die erläuterten Forschungsdesiderate zielen darauf ab, einen Beitrag zur stetigen Verbesserung der Untersuchungs- und Behandlungsbedingungen kleinwüchsiger und adipöser Kinder und Jugendlicher zu leisten, weshalb ihre Berücksichtigung in der künftigen wissenschaftlichen Forschung der pädiatrischen Endokrinologie von bedeutender Relevanz ist.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund und Zielsetzungen:** Bislang war in der Forschung wenig über den GU und seine Determinanten im Kindes- und Jugendalter bekannt. Dies betraf v.a. pädiatrische Patienten mit Normabweichungen im Metabolismus und der Körperzusammensetzung [65; 80; 182]. Diesem Forschungsdesiderat begegnete die Arbeit durch systematische Analyse des GU kleinwüchsiger sowie adipöser Kinder und Jugendlicher basal vor Interventionsbeginn und unter Intervention im Sinne einer rhGH-Therapie bei Kleinwuchs bzw. LI bei Adipositas.

**Patienten und Methodik:** Es handelte sich um eine klinisch retrospektive Longitudinalstudie mit teils prospektiven Untersuchungen aus der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Retrospektiv wurden  $n = 252$  ( $n_{\sigma} = 160$ ,  $n_{\varphi} = 92$ ) kleinwüchsige Patienten mit den Diagnosen GHD ( $n = 62$ ), pGHD ( $n = 101$ ), SGA ( $n = 66$ ) und UTS ( $n = 23$ ) sowie  $n = 318$  ( $n_{\sigma} = 160$ ,  $n_{\varphi} = 158$ ) Patienten mit multifaktoriell bedingter primärer Adipositas von 1999–2013 in die Studie eingeschlossen. Prospektiv wurde eine RG ( $N = 20$ ) von 2015–2016 untersucht. Drei Zeitpunkte waren von Interesse: basal, 1. und 2. Kontrolluntersuchung. Der GU wurde mittels indirekter Kalorimetrie mit Haube (Vmax EnCore 229, Cardinal Health) gemessen. Die Körperzusammensetzung wurde bei den Patienten durch DXA (LUNAR DPX NT EnCore, GE Healthcare) und bei der RG mithilfe der BIA (B.I.A. 2000-M, Data Input) erfasst.

**Ergebnisse:** *Basal* war die Patientengruppe mit Kleinwuchs im Median jünger, leichter, kleiner und verfügte über einen geringeren BMI als die adipösen Patienten und die RG (vgl. medianes Alter 1: WHP = 6,56 Jahre, ADIP = 11,8 Jahre, RG = 8,2 Jahre). Vor Interventionsbeginn fiel der GU im Median bei Kleinwuchs kleiner aus als bei Adipositas und größer verglichen mit der RG (vgl. medianer GU 1: WHP = 905 kcal/d, ADIP = 1350 kcal/d, RG = 837 kcal/d). Bei den Jungen war dieser meist höher und bei GHD und SGA niedriger. Der GU korrelierte basal positiv mit dem Alter, der KH, der LBM und dem BMI. *Unter rhGH-Therapie* war bei Kleinwuchs im Median nach 6 Monaten eine GU-Zunahme um 12% und nach 12 Monaten um 6% zu verzeichnen (vgl. Median: GU 2 = 996 kcal/d, GU 3 = 1054

kcal/d). Bei Adipositas nahm der mediane GU in den ersten 4–12 Monaten unter LI um 5% zu und nach 12–38 Monaten um 3% ab (vgl. Median: GU 2 = 1468 kcal/d, GU 3 = 1434 kcal/d). Die GU-Zunahme korrelierte in beiden Patientengruppen meist positiv mit dem LBM-Anstieg. Die *gruppenspezifischen Zusatzuntersuchungen* bei GHD und pGHD ergaben: Je höher der Schweregrad des WH-Mangels (quantifiziert durch den Grad des Wachstumsansprechens im 1. rhGH-Therapiejahr bzw. den max. basalen WH-Spiegel), desto kleiner der basale GU bzw. desto größer die GU-Zunahme. Das UTS zeigte sich als starker, unabhängiger Prädiktor bzgl. des basalen GU. Dieser war bei UTS signifikant größer als bei den anderen kleinwüchsigen Mädchen und der RG (vgl. medianer GU 1: UTS = 1082 kcal/d, WHP  $\varphi$  = 797 kcal/d, RG = 837 kcal/d). Der GU-Anstieg nach 6-monatiger rhGH-Gabe fiel jedoch bei UTS am geringsten aus. Die am besten zur GU-Berechnung geeigneten Formeln lauteten bei den adipösen Jungen: Müller et al. (1) [163] bzw. Tverskaya et al. [244] und bei den Mädchen: FAO/WHO/UNU (2) [60] bzw. Müller et al. (2) [163]. Die GU-Perzentilenkurven zeichneten sich bei Adipositas v.a. durch einen GU-Anstieg im mittleren bis höheren Alter aus.

**Diskussion und Schlussfolgerungen:** Erstmals erfolgte eine gemeinsame GU-Analyse von kleinwüchsigen und adipösen Patienten. Wichtige Einflussgrößen des *basalen GU* waren: Geschlecht, Patienten(unter)gruppe, Alter und v.a. LBM. Das GU-Verhalten *unter Intervention* ist als Effekt und Erfolg der rhGH-Therapie bzw. LI im 1. Intervall bei beiden Patientengruppen und im 2. Intervall nur bei Kleinwuchs zu erfassen. Eine größere Effektstärke des rhGH kann nicht geklärt werden. Die GU-Erhebung eignet sich zur Interventionskontrolle und -sicherheit unter Beachtung weiterer Einflussgrößen. *Gruppenspezifisch* kann bei GHD und pGHD der GU als ein Indikator des WH-Mangel-Schweregrades angesehen werden. Der signifikant erhöhte basale GU bei UTS kann v.a. durch ihre Ängstlichkeit bedingt sein, die sich im Verlauf evtl. reduziert und somit die geringe GU-Zunahme unter rhGH erklärt. Bei Adipositas sind die ausgewählten Formeln valide und besser geeignet als die Harris-Benedict-Gleichung. Die GU-Perzentilenkurven erlauben eine Einschätzung des GU basal und unter LI. Kurzum ermöglichen die Arbeitsergebnisse eine zuverlässig feste Integration des GU als non-invasiven Kontrollparameter in die Behandlung kleinwüchsiger und adipöser Patienten.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Deutschen Adipositas-Gesellschaft - Kooperatives Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Wabitsch M, Kunze D, Moß A (2015) Konsensbasierte (S2) Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter.** Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Leitlinien, verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 15.15.2012: 1-116.
2. **Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes und Jugendalter (AGA), Wabitsch M, Moß A (2009) S3-Leitlinie: Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter.** Evidenzbasierte Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) und der beteiligten medizinischen-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen: 1-55.
3. **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (2010) AWMF online S1-Leitlinie Endokrinologie: Kleinwuchs.** Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ): 1-5.
4. **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (2014) S2e-Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Ausführliche Fassung (Aktualisierung 2014), Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter.** AWMF online: Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) AWMF-Register Nr. 174/002: 1-22.
5. **Arciero PJ, Goran MI, Poehlman ET (1993) Resting metabolic rate is lower in women than in men.** J Appl Physiol (1985) 75(6): 2514-2520.
6. **Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, Sullivan G, Bondy CA (2004) Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome.** J Clin Endocrinol Metab 89(7): 3516-3520.
7. **Bakker NE, Siemensma EP, Koopman C, Hokken-Koelega AC (2015) Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial.** Horm Res Paediatr 83(5): 321-331.
8. **Ballor DL, Poehlman ET (1994) Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding.** Int J Obes Relat Metab Disord 18(1): 35-40.
9. **Barreto-Filho JA, Alcantara MR, Salvatori R, Barreto MA, Sousa AC, Bastos V, Souza AH, Pereira RM, Clayton PE, Gill MS, Aguiar-Oliveira**

- MH (2002) *Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia*. J Clin Endocrinol Metab 87(5): 2018-2023.
10. **Bender R, Lange S** (2007) *What is the p-value?* Dtsch Med Wochenschr 132 Suppl 1: e15-16.
11. **Bender R, Lange S, Ziegler A** (2007) *Common significance tests*. Dtsch Med Wochenschr 132 Suppl 1: e24-25.
12. **Bierich JR, Ranke MB, Beyer P, Bittner P, Borkenstein H, Brämswig J, Butenandt O, Kollmann F, Stöver B, Schweikert HU, Schönberg KD, Heinrich U, Sippell W, Stahnke N, Stolecke H, Stubbe P, Ziegler R** (1986) *Therapie des hypophysären Zwergwuchses mit rekombinantem menschlichem Wachstumshormon*. Dtsch Med Wochenschr 13: 483-489.
13. **Binder G** (2010) *Kapitel 19 - Störungen des Wachstums*. **Hiort O & Danne T & Wabitsch M (Hrsg.) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Auflage 1. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 262-276.**
14. **Binder G** (2014) *Kleinwuchs und Therapie*. Monatsschrift Kinderheilkunde, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 162(4): 299-308.
15. **Binder G** (2015) *Untersuchung des Energiegrundumsatzes mit indirekter Kalorimetrie und der fettfreien Körpermasse mit Bioimpedanz bei gesunden Mädchen* Prüfplan für Ethikvotum der Referenzgruppe der gesunden Mädchen 1: 1-3.
16. **Binder G, Frank L, Blumenstock G, Schweizer R** (2014) *53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Dublin, Ireland, September 18-20, 2014: Abstracts - Abstract FC12.3: Increased Resting Energy Expenditure in Girls with Turner Syndrome*. Hormone Research in Paediatrics 82(Suppl. 1): 56.
17. **Binder G, Frank L, Ziegler J, Blumenstock G, Schweizer R** (2017) *Resting energy expenditure in girls with Turner syndrome*. J Pediatr Endocrinol Metab 30(3): 327-332.
18. **Binder G, Schweizer R** (2014) *Leistungsverzeichnis des Hormonlabors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen*. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/de/laborleistungen/hormonlabor/> (Zugriff 20.01.15): 1-14.
19. **Blackett PR, Rundle AC, Frane J, Blethen SL** (2000) *Body mass index (BMI) in Turner Syndrome before and during growth hormone (GH) therapy*. Int J Obes Relat Metab Disord 24(2): 232-235.
20. **Bland MJ, Altman DG** (1986) *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, i: 307-310.
21. **Blüher S, Meigen C, Gausche R, Keller b, Pfäffle R, Sabin M, Werther G, Odeh R, Kiess W** (2011) *Age-specific stabilization in obesity prevalence in German children: A cross-sectional study from 1999 to 2008*. International Journal of Pediatric Obesity 6(sup3): e199-206.
22. **Bock A, Brämswig J** (2008) *Das Ullrich-Turner-Syndrom: Die Erkrankung im Überblick*. Homepage der Turner-Syndrom-Vereinigung Deutschland

- e.v.: <https://www.turner-syndrom.de/info-uts/krankheitsdefinition/krankheitsdefinition.html> (Zugriff 05.01.2017): 1-6.
23. **Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM** (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(8): 2423-2428.
  24. **Bortz J, Schuster C** (2005) *Teil I - Deskriptiv- und Inferenzstatistik. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, Auflage 6.* Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 1-202.
  25. **Brody S** (1945) *Chapter 12 - Methods in Animal Calorimetry. Bioenergetics and Growth - With Special Reference to the Efficiency Complex in Domestic Animals,* A publication of the Herman Frasch Foundation, Reinhold Publishing Corporation 330 West Forty-Second Street, New York, U.S.A. : 307-351.
  26. **Brosius F** (1998) *Kapitel 34 - Boxplots und Fehlerbalken.* SPSS 8, International Thomson Publishing, [http://www.molar.unibe.ch/help/statistics/spss/34\\_Boxplots\\_und\\_Fehlerbalken.pdf](http://www.molar.unibe.ch/help/statistics/spss/34_Boxplots_und_Fehlerbalken.pdf) (Zugriff 29.03.15): 873-895.
  27. **Burtscher M** (2008) *Angewandte Leistungsphysiologie, Block: 4 Leistung und Energiebereitstellung, Leistungstests.* Vorlesungsskript Universitätssportinstitut Innsbruck, [http://sport1.uibk.ac.at/lehre/burtscher/angewleistungsphysio\\_block4\\_2008.pdf](http://sport1.uibk.ac.at/lehre/burtscher/angewleistungsphysio_block4_2008.pdf) (Zugriff 03.08.2016): 1-8.
  28. **Campbell WW, Crim MC, Young VR, Evans WJ** (1994) *Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults.* Am J Clin Nutr 60(2): 167-175.
  29. **Cardinal Health - VIASYS Healthcare Hong Kong Ltd.** *Vmax Encore 229 - Kompaktes kombiniertes Messsystem für Ergospirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionsmessung und FRC-Messung: Indirekte Kalorimetrie mit Haube.* Gerätebeschreibung basierend auf Gerätehandbuch Vmax Encore 229: 1.
  30. **Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC, Coste J** (1997) *Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study.* J Clin Endocrinol Metab 82(7): 2117-2121.
  31. **Cattell RB** (1965) *The scientific analysis of personality.* Penguin Books Baltimore: 1-399.
  32. **Cavallo E, Armellini F, Zamboni M, Vicentini R, Milani MP, Bosello O** (1990) *Resting metabolic rate, body composition and thyroid hormones. Short term effects of very low calorie diet.* Horm Metab Res 22(12): 632-635.
  33. **Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweyckx M** (1994) *Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France).* J Clin Endocrinol Metab 78(6): 1454-1460.
  34. **Chong PK, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ, Paterson CR** (1994) *Energy expenditure and body composition in growth hormone deficient*

- adults on exogenous growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40(1): 103-110.
35. **Christopoulos P, Deligeoroglou E, Laggari V, Christogiorgos S, Creatsas G** (2008) *Psychological and behavioural aspects of patients with Turner syndrome from childhood to adulthood: a review of the clinical literature*. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 29(1): 45-51.
  36. **Crabtree NJ, Leonard MB, Zemel BS** (2007) *Chapter 3 - Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*. **Sawyer AJ & Bachrach LK & Fung EB (Hrsg.)** *Bone Densitometry in Growing Patients*, Humana Press Inc. New Jersey: 41-59.
  37. **Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA** (2000) *Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment*. *Lancet* 355(9204): 610-613.
  38. **Daniel H, Wenzel U** (2014) *Kapitel 56 - Energiebilanz und Ernährungszustand*. **Heinrich C & Müller M & Graeve L (Hrsg.)** *Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, Auflage 9*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 687-695.
  39. **Dao HH, Frelut ML, Oberlin F, Peres G, Bourgeois P, Navarro J** (2004) *Effects of a multidisciplinary weight loss intervention on body composition in obese adolescents*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(2): 290-299.
  40. **Dao HH, Frelut ML, Peres G, Bourgeois P, Navarro J** (2004) *Effects of a multidisciplinary weight loss intervention on anaerobic and aerobic aptitudes in severely obese adolescents*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(7): 870-878.
  41. **Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P** (2007) *Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database*. *Horm Res* 68 Suppl 5: 41-47.
  42. **Davison KK, Susman EJ, Birch LL** (2003) *Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9*. *Pediatrics* 111(4 Pt 1): 815-821.
  43. **De Boer H, Van der Veen E** (1997) *Guidelines for optimizing growth hormone replacement therapy in adults*. *Horm Res* 48 Suppl 5: 21-30.
  44. **De Felice C, Anichini C, Mattei R, Berardi R, Scarinci R, Vivarelli R, Bagnoli F** (1991) *[Serum T3, T4, FT3, TSH and TBG in Turner's syndrome]*. *Boll Soc Ital Biol Sper* 67(7): 681-685.
  45. **De Klerk G, Hop WC, De Hoog M, Joosten KF** (2002) *Serial measurements of energy expenditure in critically ill children: useful in optimizing nutritional therapy?* *Intensive Care Med* 28(12): 1781-1785.
  46. **Deepak D, Daousi C, Javadpour M, Clark D, Perry Y, Pinkney J, Macfarlane IA** (2010) *The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency*. *Growth Horm IGF Res* 20(3): 220-225.
  47. **Derumeaux-Burel H, Meyer M, Morin L, Boirie Y** (2004) *Prediction of resting energy expenditure in a large population of obese children*. *Am J Clin Nutr* 80(6): 1544-1550.

48. **Deurenberg P, Kusters CS, Smit HE** (1990) *Assessment of body composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent*. Eur J Clin Nutr 44(4): 261-268.
49. **Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V.** (2014) *Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Qualität zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. S3-Leitlinie: 1-106.
50. **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.** (2014) *Krankheitsbilder: Wachstumsstörungen*. DGKED online: <http://www.paediatrische-endokrinologie.de/index.php?id=22> (Zugriff 10.03.15): 1-3.
51. **Dietz WH, Bandini LG, Schoeller DA** (1991) *Estimates of metabolic rate in obese and nonobese adolescents*. J Pediatr 118(1): 146-149.
52. **Dockter G, Engelmann G, Sitzmann FC, Böhles H** (2012) *Kapitel 4 - Ernährung und Ernährungsstörungen*. **Gortner L & Meyer S & Sitzmann FC (Hrsg.)** *Duale Reihe - Pädiatrie, Auflage 4*. Georg Thieme Verlag Stuttgart: 73-75.
53. **Domańska I, Bawa S** (2011) [*The influence of nutritional intervention on resting energy expenditure in obese adolescents aged 15-18 years*]. Rocznik Państw Zakł Hig 62(1): 65-69.
54. **Dörr HG, Hofer S, Rohrer T, Sitzmann FC, Zabransky S** (2012) *Kapitel 10 - Endokrinologie, Wachstumsstörungen und Diabetologie*. **Gortner L & Meyer S & Sitzmann FC (Hrsg.)** *Duale Reihe - Pädiatrie, Auflage 4*. Georg Thieme Verlag Stuttgart: 231-233.
55. **Dörr HG, Mohnike K, Holterhus PM, Danne T** (2013) *Kapitel 30 - Endokrinologie und Diabetologie*. **Speer CP & Gahr M (Hrsg.)** *Pädiatrie, Auflage 4*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 731-746.
56. **Du Prel JB, Rohrig B, Hommel G, Blettner M** (2010) *Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int 107(19): 343-348.
57. **Eehalt S** (2015) *Zusammenschrift: Adipositas-Sprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, basierend auf S2-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter*. 1-3.
58. **Eliakim A, Kaven G, Berger I, Friedland O, Wolach B, Nemet D** (2002) *The effect of a combined intervention on body mass index and fitness in obese children and adolescents – a clinical experience*. Eur J Pediatr 161(8): 449-454.
59. **Elliot DL, Goldberg L, Kuehl KS, Bennett WM** (1989) *Sustained depression of the resting metabolic rate after massive weight loss*. Am J Clin Nutr 49(1): 93-96.
60. **FAO/WHO/UNU** (1985) *Energy and protein requirements*. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser: 724.

61. **Ferraro R, Lillioja S, Fontvieille AM, Rising R, Bogardus C, Ravussin E** (1992) *Lower sedentary metabolic rate in women compared with men*. J Clin Invest 90(3): 780-784.
62. **Firouzbakhsh S, Mathis RK, Dorchester WL, Oseas RS, Groncy PK, Grant KE, Finklestein JZ** (1993) *Measured resting energy expenditure in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 16(2): 136-142.
63. **Fischer-Posovszky P** (2010) *Kapitel 17 - Das Fettgewebe als endokrines Organ*. **Hiort O & Danne T & Wabitsch M (Hrsg.) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Auflage 1. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 236-243.**
64. **Flodh H** (1986) *Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: development and production*. Acta Paediatr Scand Suppl 325: 1-9.
65. **Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Health Organization (WHO), United Nations University (UNU)** (2005) *Human energy requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation - Rome, 17–24 October 2001*. Food Nutr Bull 26(1): 1-103.
66. **Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH** (1959) *A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)*. Lancet 1(7075): 711-713.
67. **Frankenfield DC** (2010) *On heat, respiration, and calorimetry*. Nutrition 26(10): 939-950.
68. **Frankenfield DC, Rowe WA, Smith JS, Cooney RN** (2003) *Validation of several established equations for resting metabolic rate in obese and nonobese people*. J Am Diet Assoc 103(9): 1152-1159.
69. **Fredriks AM, Van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM** (2005) *Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice?* Eur J Pediatr 164(4): 216-222.
70. **Fujio S, Tokimura H, Hirano H, Hanaya R, Kubo F, Yunoue S, Bohara M, Kinoshita Y, Tominaga A, Arimura H, Arita K** (2013) *Severe growth hormone deficiency is rare in surgically-cured acromegalics*. Pituitary 16(3): 326-332.
71. **Fusch C** (2005) *Kapitel 32 - Methoden zur Messung der Körperzusammensetzung*. **Wabitsch M & Zwiauer K & Hebebrand J & Kiess W (Hrsg.) Adipositas bei Kindern und Jugendlichen - Grundlagen und Klinik, Auflage 1. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 266-274.**
72. **Fusch C** (2006) *Kapitel 2 - SGA und Adipositas in der Kindheit: Metabolische Risiken*. **Ranke MB & Wabitsch M (Hrsg.) Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Endokrinologische Aspekte**, Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau: 41-47.
73. **GE Healthcare Lunar** (2010) *Lunar DPX NT EnCore Qualitätskontrolle Gerätehandbuch 2*: 1-3.
74. **GE Healthcare Lunar Global Headquarters Chalfont St. Giles United Kingdom** (1998) *Bedienungshandbuch, DPX-Serie, Lunar DPX NT EnCore: Kapitel 1 - Systemüberblick*. Bedienungshandbuch: 1-14.

75. **Gelfand RA, Hutchinson-Williams KA, Bonde AA, Castellino P, Sherwin RS** (1987) *Catabolic effects of thyroid hormone excess: the contribution of adrenergic activity to hypermetabolism and protein breakdown*. *Metabolism* 36(6): 562-569.
76. **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*. *GH Research Society*. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11): 3990-3993.
77. **Giavarina D** (2015) *Understanding Bland Altman analysis*. *Biochem Med (Zagreb)* 25(2): 141-151.
78. **Gillessen-Kaesbach G, Hellenbroich Y** (2013) *Kapitel 3 - Humangenetik*. **Speer CP & Gahr M (Hrsg.)** *Pädiatrie, Auflage 4*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 30-33.
79. **Goeddel DV, Heyneker HL, Hozumi T, Arentzen R, Itakura K, Yansura DG, Ross MJ, Miozzari G, Crea R, Seeburg PH** (1979) *Direct expression in Escherichia coli of a DNA sequence coding for human growth hormone*. *Nature* 281(5732): 544-548.
80. **Goran MI, Kaskoun M, Johnson R** (1994) *Determinants of resting energy expenditure in young children*. *J Pediatr* 125: 362-367.
81. **Goran MI, Kaskoun MC, Carpenter WH, Poehlman ET, Ravussin E, Fontvieille AM** (1993) *Estimating body composition of young children by using bioelectrical resistance*. *J Appl Physiol* (1985) 75(4): 1776-1780.
82. **Gortner L** (2014) *Kapitel 33 - Intrauterines Wachstum, Wachstumsstörungen und Postmaturität*. **Hoffmann GF & Lentze MJ & Spranger J & Zepp F (Hrsg.)** *Pädiatrie, Auflage 4*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 381-384.
83. **Gravholt CH** (2001) *Aspects of the treatment of Turner syndrome*. *Expert Opin Pharmacother* 2(10): 1633-1647.
84. **Gravholt CH** (2008) *Epidemiology of Turner syndrome*. *The Lancet Oncology* 9(3): 193-195.
85. **Gravholt CH, Christian Klausen I, Weeke J, Sandahl Christiansen J** (2000) *Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17beta-estradiol and norethisterone*. *Atherosclerosis* 150(1): 201-208.
86. **Gravholt CH, Hansen KW, Erlandsen M, Ebbehøj E, Christiansen JS** (2006) *Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome*. *J Hypertens* 24(2): 353-360.
87. **Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J** (1998) *Morbidity in Turner syndrome*. *J Clin Epidemiol* 51(2): 147-158.
88. **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): 889-896.
89. **Gregory JW, Greene SA, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ** (1991) *Changes in body composition and energy expenditure after six weeks' growth hormone treatment*. *Arch Dis Child* 66(5): 598-602.

90. **Griffiths M, Paine PR, Stunkard AJ, Rivers JPW, Cox M** (1990) *Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity.* Lancet 336: 76-78.
91. **Grimberg A, Stewart E, Wajnrajch MP** (2008) *Gender of pediatric recombinant human growth hormone recipients in the United States and globally.* J Clin Endocrinol Metab 93(6): 2050-2056.
92. **Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S** (2007) *Comparing methods of measurement.* Dtsch Med Wochenschr 132 Suppl 1: e69-73.
93. **Gutin B, Litaker M, Islam S, Manos T, Smith C, Treiber F** (1996) *Body-composition measurement in 9-11-y-old children by dual-energy X-ray absorptiometry, skinfold-thickness measurements, and bioimpedance analysis.* Am J Clin Nutr 63(3): 287-292.
94. **Hackl JM** (2003) *Kapitel 1 - Ermittlung des Ernährungsstatus.* **Stein J & Jauch KW (Hrsg.) Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie, Auflage 1.** Springer Verlag Berlin Heidelberg: 3-20.
95. **Hain J** *Abhängigkeit zweier Merkmale.* Vorlesungsskript Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Lehrstuhl für Mathematik VIII – Statistik, [http://www.uni-wuerzburg.de/fileadmin/10040800/user\\_upload/hain/SPSS/Abhaengigkeit.pdf](http://www.uni-wuerzburg.de/fileadmin/10040800/user_upload/hain/SPSS/Abhaengigkeit.pdf) (Zugriff 24.03.15): 1-33.
96. **Hardin DS** (2008) *Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin).* Biologics 2(4): 655-661.
97. **Harris JA, Benedict FG** (1918) *A Biometric Study of Human Basal Metabolism.* Proc Natl Acad Sci U S A 4(12): 370-373.
98. **Hauner H, Berg A** (2000) *Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung von Adipositas.* Dt Ärztebl 97(12): 768–774.
99. **Hebebrand J, Wermter AK, Hinney A, Pankau R, Bös K, Kersting M** (2005) *II. Ätiologie: Kapitel 3 - Genetik und Gen-Umwelt-Interaktion, Kapitel 4 - Syndromale Formen der Adipositas, Kapitel 5 - Umgebungsfaktoren - Körperliche Aktivität, Kapitel 6 - Umgebungsfaktoren - Ernährungsgewohnheiten.* **Wabitsch M & Zwiauer K & Hebebrand J & Kiess W (Hrsg.) Adipositas bei Kindern und Jugendlichen - Grundlagen und Klinik,** Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 27-69.
100. **Heldmaier G, Neuweiler G, Rössler W** (2013) *Kapitel 2 - Energiehaushalt von Tieren.* **Heldmaier G & Neuweiler G & Rössler W (Hrsg.) Vergleichende Tierphysiologie, Auflage 2.** Springer Verlag Berlin Heidelberg: 49-50.
101. **Henn W, König R** (2012) *Kapitel 8 - Genetik.* **Gortner L & Meyer S & Sitzmann FC (Hrsg.) Duale Reihe - Pädiatrie, Auflage 4.** Georg Thieme Verlag Stuttgart: 160-161.
102. **Henry CJ** (2005) *Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations.* Public Health Nutr 8(7a): 1133-1152.
103. **Henry CJ, Dyer S, Ghusain-Choueiri A** (1999) *New equations to estimate basal metabolic rate in children aged 10-15 years.* Eur J Clin Nutr 53(2): 134-142.

104. **Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R** (1997) *Human body composition: advances in models and methods*. *Annu Rev Nutr* 17: 527-558.
105. **Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH** (2008) *Turner syndrome and clinical treatment*. *Br Med Bull* 86: 77-93.
106. **Hofsteenge GH, Chinapaw MJ, Delemarre-van de Waal HA, Weijs PJ** (2010) *Validation of predictive equations for resting energy expenditure in obese adolescents*. *Am J Clin Nutr* 91(5): 1244-1254.
107. **Holub M, Götz M** (2003) *Ursachen und Folgen von Adipositas im Kindes- und Jugendalter*. *Monatsschr Kinderheilkd* 151: 227-236.
108. **Horn D, Meinecke P, Schuffenhauer S, Neitzel H, Heger S, Hiort O, Mundlos S** (2014) *Kapitel 26 - Diagnostische Methoden*. **Hoffmann GF & Lentze MJ & Spranger J & Zepp F (Hrsg.)** *Pädiatrie, Auflage 4*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 305-329.
109. **Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Hall MC** (1989) *Validity of bioelectric impedance for body composition assessment in children*. *J Appl Physiol* (1985) 66(2): 814-821.
110. **Hughes IP, Choong CS, Cotterill A, Harris M, Davies PS** (2010) *Gender bias in children receiving growth hormone treatment*. *J Clin Endocrinol Metab* 95(3): 1191-1198.
111. **Hunter GR, Byrne NM, Gower BA, Sirikul B, Hills AP** (2006) *Increased resting energy expenditure after 40 minutes of aerobic but not resistance exercise*. *Obesity (Silver Spring)* 14(11): 2018-2025.
112. **Hunter GR, Fisher G, Neumeier WH, Carter SJ, Plaisance EP** (2015) *Exercise Training and Energy Expenditure following Weight Loss*. *Med Sci Sports Exerc* 47(9): 1950-1957.
113. **Huppelsberg J, Walter K** (2013) *Kapitel 2 - Energie- und Wärmehaushalt. Endspurt Vorklinik – Physiologie 2, Auflage 2*. Georg Thieme Verlag KG: 22-25.
114. **Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Dozenten: Naumann A & Guéon D** (2014) *QB-1 Seminar (17.02.14-18.02.14), deskriptive & schließende Statistik mit der Statistiksoftware SPSS, Einheit 2 und 3 - Stichprobe und deskriptive Statistik*. Seminar-Skript: 1-14.
115. **Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Dozenten: Naumann A & Guéon D** (2014) *QB-1 Seminar (17.02.14-18.02.14), deskriptive & schließende Statistik mit der Statistiksoftware SPSS, Einheit 4 - Referenzbereich und Korrelation*. Seminar-Skript: 1-15.
116. **Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, Hindmarsh P, Hochberg Z, Hokken-Koelega A, De Muinck Keizer-Schrama SM, Kiess W, Oberfield S, Parks J, Strasburger CJ, Volta C, Westphal O, Skakkebaek NE** (1999) *Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders*. *Horm Res* 51(6): 284-299.
117. **Kaneko K, Ito C, Koizumi K, Watanabe S, Umeda Y, Ishikawa-Takata K** (2013) *Resting energy expenditure (REE) in six- to seventeen-year-old Japanese children and adolescents*. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 59(4): 299-309.

118. **Karges B** (2006) *Kapitel 11 - Wachstum, Pubertät und säkularer Trend. Ranke MB & Wabitsch M (Hrsg.) Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Endokrinologische Aspekte*, Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau: 109-113.
119. **Karlberg J** (1989) *A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Paediatr Scand Suppl 350: 70-94.*
120. **Khorram-Sefat R, Behrendt W, Heiden A, Hettich R** (1999) *Long-term measurements of energy expenditure in severe burn injury. World J Surg 23(2): 115-122.*
121. **Kiliç BG, Ergur AT, Ocal G** (2005) *Depression, levels of anxiety and self-concept in girls with Turner's syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 18(11): 1111-1117.*
122. **Kim J, Wang ZM, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D** (2002) *Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. Am J Clin Nutr 76: 378-383.*
123. **Kiortsis DN, Durack I, Turpin G** (1999) *Effects of a low-calorie diet on resting metabolic rate and serum tri-iodothyronine levels in obese children. Eur J Pediatr 158(6): 446-450.*
124. **Koletzko B** (2014) *Kapitel 11 - Adipositas. Reinhardt D & Nicolai T & Zimmer KP (Hrsg.) Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, Auflage 9. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 75-79.*
125. **Kreymann G, Adolph M, Müller M** (2007) *Kapitel 3 - Energieumsatz und Energiezufuhr. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York, Aktuel Ernaehr Med, 32, Supplement 1: 8-12.*
126. **Kromeyer-Hauschild K, Kries R von** (2005) *I. Definition und Epidemiologie: Kapitel 1 - Definition, Anthropometrie und deutsche Referenzwerte für BMI, Kapitel 2- Epidemiologie. Wabitsch M & Zwiauer K & Hebebrand J & Kiess W (Hrsg.) Adipositas bei Kindern und Jugendlichen - Grundlagen und Klinik, Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 3-23.*
127. **Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J** (2001) *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkunde 8: 812-813.*
128. **Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J** (2001) *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschr Kinderheilkd 149(8): 807-818.*
129. **Krude H** (2006) *Kapitel 7 - Gene und Gewicht. Ranke MB & Wabitsch M (Hrsg.) Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Endokrinologische Aspekte*, Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau: 77-82.

130. **Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HM, 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(11): 3890-3896.
131. **Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C** (2004) *Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods.* Clin Nutr 23(5): 1226-1243.
132. **Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, A MWJS, Pichard C** (2004) *Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice.* Clin Nutr 23(6): 1430-1453.
133. **Laddu D, Dow C, Hingle M, Thomson C, Going S** (2011) *A review of evidence-based strategies to treat obesity in adults.* Nutr Clin Pract 26(5): 512-525.
134. **Lang F, Verrey F** (2007) *Kapitel 21 -Hormone.* Schmidt RF & Lang F (Hrsg.) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Auflage 30.* Springer Medizin Verlag Heidelberg: 475-486.
135. **Laskey MA** (1996) *Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition.* Nutrition 12(1): 45-51.
136. **Lazarus R, Baur L, Webb K, Blyth F** (1996) *Body mass index in screening for adiposity in children and adolescents: systematic evaluation using receiver operating characteristic curves.* Am J Clin Nutr 63(4): 500-506.
137. **Lazzer S, Agosti F, De Col A, Sartorio A** (2006) *Development and cross-validation of prediction equations for estimating resting energy expenditure in severely obese Caucasian children and adolescents.* Br J Nutr 96(5): 973-979.
138. **Lazzer S, Meyer M, Derumeaux H, Boirie Y, Vermorel M** (2005) *[Longitudinal changes in body composition and basal metabolic rate in institutionalized or domiciled obese adolescents].* Arch Pediatr 12(9): 1349-1357.
139. **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): 3512-3516.
140. **Lehrke S, Laessle R** (2009) *Teil I - Basiswissen: Kapitel 1 - Definition und Klassifikation, Kapitel 2 - Epidemiologie und Verlauf, Kapitel 3 - Folgebelastungen, Kapitel 4 - Bedingungsfaktoren, Kapitel 5 - Interventionsansätze. Adipositas im Kindes- und Jugendalter - Basiswissen und Therapie, 2. Auflage.* Springer Medizin Verlag Heidelberg: 3-34.
141. **Levine JA** (2002) *Non-exercise activity thermogenesis (NEAT).* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16(4): 679-702.
142. **Low JFA, Barrow RE, Mittendorfer B, Jeschke MG, Chinkes DL, Herndon DN** (2001) *The effect of short-term growth hormone treatment*

- on growth and energy expenditure in burned children. *Burns* 27(5): 447-452.
143. **Maffeis C, MD. , Schutz Y, PhD., Micciolo R, MD., Zoccante L, MD., Pinelli L, MD.** (1992) *Resting metabolic rate in six- to ten-year-old obese and nonobese children.* *J Pediatr* 122: 556-562.
  144. **Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M, Ranke MB** (2013) *Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database).* *Eur J Endocrinol* 168(2): 211-217.
  145. **Maiorana A, Cianfarani S** (2009) *Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age.* *Pediatrics* 124(3): e519-531.
  146. **Marshall WA, Tanner JM** (1969) *Variations in pattern of pubertal changes in girls.* *Arch Dis Child* 44(235): 291-303.
  147. **Martin DD, Schweizer R, Schonau E, Binder G, Ranke MB** (2009) *Growth hormone-induced increases in skeletal muscle mass alleviates the associated insulin resistance in short children born small for gestational age, but not with growth hormone deficiency.* *Horm Res* 72(1): 38-45.
  148. **Matarese LE** (1997) *Indirect Calorimetry: Technical Aspects.* *Journal of the American Dietetic Association* 97(10, Supplement): S154-S160.
  149. **Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J** (2000) *High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group.* *J Clin Endocrinol Metab* 85(10): 3653-3660.
  150. **Mauras N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch S** (2007) *Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab* 92(11): 4154-4160.
  151. **Mayer H, Wabitsch M** (2003) *[Murnau comorbidity study on obesity in children and adolescents -- a call to prevention].* *MMW Fortschr Med* 145(42): 30-34.
  152. **Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J** (1990) *Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition.* *Am J Clin Nutr* 51(6): 1106-1112.
  153. **McCauley E, Ross JL, Kushner H, Cutler G, Jr.** (1995) *Self-esteem and behavior in girls with Turner syndrome.* *J Dev Behav Pediatr* 16(2): 82-88.
  154. **McCormack SE, McCarthy MA, Harrington SG, Farilla L, Hrovat MI, Systrom DM, Thomas BJ, Torriani M, McInnis K, Grinspoon SK, Fleischman A** (2014) *Effects of exercise and lifestyle modification on fitness, insulin resistance, skeletal muscle oxidative phosphorylation and intramyocellular lipid content in obese children and adolescents.* *Pediatr Obes* 9(4): 281-291.
  155. **McGinnis JM, Foege WH** (1993) *Actual causes of death in the United States.* *Jama* 270(18): 2207-2212.
  156. **Mellecker RR, McManus AM** (2009) *Measurement of resting energy expenditure in healthy children.* *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33(6): 640-645.

157. **Menozzi R, Bondi M, Baldini A, Venneri MG, Velardo A, Del Rio G** (2000) *Resting metabolic rate, fat-free mass and catecholamine excretion during weight loss in female obese patients*. Br J Nutr 84(4): 515-520.
158. **Meucci M, Cook C, Curry CD, Guidetti L, Baldari C, Collier SR** (2013) *Effects of supervised exercise program on metabolic function in overweight adolescents*. World J Pediatr 9(4): 307-311.
159. **Milner EA, Cioffi WG, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA, Jr.** (1994) *A longitudinal study of resting energy expenditure in thermally injured patients*. J Trauma 37(2): 167-170.
160. **Molnár D, Jeges S, Erhardt E, Schutz Y** (1995) *Measured and predicted resting metabolic rate in obese and nonobese adolescents*. J Pediatr 127(4): 571-577.
161. **Molnár D, Schutz Y** (1997) *The effect of obesity, age, puberty and gender on resting metabolic rate in children and adolescents*. J Pediatr 156: 376-381.
162. **Moore FD, Boyden CM** (1963) *Body cell mass and limits of hydration of the fat-free body: their relation to estimated skeletal weight*. Ann N Y Acad Sci 110: 62-71.
163. **Müller MJ, Bosity-Westphal A, Klaus S, Kreymann G, Lührmann PM, Neuhäuser-Berthold M, Noack R, Pirke KM, Platte P, Selberg O, Steiniger J** (2004) *World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure*. Am J Clin Nutr 80: 1379–1390.
164. **Müller MJ, Westenhöfer J, Bosity-Westphal A, Löser C, Selberg O** (2007) *Kapitel 1 - Ernährungsmedizinische Untersuchungen*. Müller MJ (Hrsg.) *Ernährungsmedizinische Praxis: Diagnostik, Prävention, Behandlung, Auflage 2*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 29-92.
165. **Muntau AC** (2011) *Kapitel 2 - Genetik*. Muntau AC (Hrsg.) *Intensivkurs Pädiatrie, Auflage 6*. Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH München: 36-37.
166. **Muntau AC** (2011) *Kapitel 5 - Endokrinologie*. Muntau AC (Hrsg.) *Intensivkurs Pädiatrie, Auflage 6*. Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH München: 59-63.
167. **Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH** (1992) *Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935*. N Engl J Med 327(19): 1350-1355.
168. **Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC** (2000) *Blood pressure and Turner syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf) 52(3): 363-370.
169. **Nemet D, Barkan S, Epstein Y, Friedland O, Kowen G, Eliakim A** (2005) *Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary-behavioral-physical activity intervention for the treatment of childhood obesity*. Pediatrics 115(4): e443-449.
170. **Neuhäuser G** (2002) *Kapitel 1 - Entwicklung und Wachstum*. Sitzmann F. C. (Hrsg.) *Duale Reihe - Pädiatrie, Auflage 2*. Georg Thieme Verlag Stuttgart: 1-4.

171. **Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath-Rosario A, Dortschy R, Kurth BM** (2013) *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch Institut (Hrsg.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Auflage 2.* RKI-Hausdruckerei Berlin: 1-129.
172. **Nielsen S, Hensrud DD, Romanski S, Levine JA, Burguera B, Jensen MD** (2000) *Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid.* Int J Obes Relat Metab Disord 24(9): 1153-1157.
173. **Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, 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(8-9): 756-762.
174. **Nishimoto Y, Ida S, Etani Y, Miyatani S** (2012) *Resting energy expenditure in short-stature children.* Endocr J 59(3): 265-271.
175. **O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK** (2013) *An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf) 78(6): 907-913.
176. **Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K, Bellisle, De Wilde J, Hohepa M, Maddison R, Lissner L, Sjoberg A, Zimmermann M, Aeberli I, Ogden C, Flegal K, Summerbell C** (2011) *Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries.* Int J Pediatr Obes 6(5-6): 342-360.
177. **Persson PB** (2007) *Kapitel 39 - Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation.* Schmidt RF & Lang F (Hrsg.) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Auflage 30.* Springer Medizin Verlag Heidelberg: 907-913.
178. **Pfäffle R** (2014) *Kapitel 62 - Krankheiten von Hypophyse und Hypothalamus.* Hoffmann GF & Lentze MJ & Spranger J & Zepp F (Hrsg.) *Pädiatrie, Auflage 4.* Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 590-599.
179. **Poehlman ET** (1989) *A review: exercise and its influence on resting energy metabolism in man.* Med Sci Sports Exerc 21(5): 515-525.
180. **Ponting GA, Ward HC, Halliday D, Sim AJ** (1990) *Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone in patients on full intravenous nutritional support.* JPEN J Parenter Enteral Nutr 14(5): 437-441.
181. **Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C** (1989) *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development.* Helv Paediatr Acta Suppl 52: 1-125.
182. **Psota T, Chen KY** (2013) *Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges.* Eur J Clin Nutr 67(5): 436-442.
183. **Pudel V, Westenhöfer J** (1998) *Kapitel 5 - Übergewicht und Adipositas - bekannte und neue Aspekte zur Genese und Therapie.* Ernährungspsychologie, 2. Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen Bern Toronto Seattle: 121-177.

184. **Raben MS** (1958) *Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab 18(8): 901-903.
185. **Ranke MB** (2006) *Neue Präparate mit rekombinantem humanen Wachstumshormon (rhGH) – Zur Diskussion über Biosimilars*. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: 1-14.
186. **Ranke MB** (2010) *Clinical considerations in using growth hormone therapy in growth hormone deficiency*. Endocr Dev 18: 83-91.
187. **Ranke MB, Dörr H-G, Stahnke N, Partsch C-J, Schwarz H-P, Wollmann HA** (2000) *Therapie des Kleinwuchses mit Wachstumshormon, Entwicklungen 10 Jahre nach der Einführung von rekombinantem Wachstumshormon*. Monatsschrift Kinderheilkunde, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 148: 746-761.
188. **Ranke MB, Lindberg A** (1996) *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver–Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height*. Acta Pædiatrica 85: 18-26.
189. **Ranke MB, Lindberg A** (2011) *The basis for optimising growth with growth hormone usage in children with idiopathic short stature: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Study Database)*. Horm Res Paediatr 76 Suppl 3: 48-50.
190. **Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA** (1999) *Derivation and Validation of a Mathematical Model for Predicting the Response to Exogenous Recombinant Human Growth Hormone (GH) in Prepubertal Children with Idiopathic GH Deficiency*. J Clin Endocrinol Metab. 84(1174-1183): 1174-1183.
191. **Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA** (2000) *Prediction of Long-Term Response to Recombinant Human Growth Hormone in Turner Syndrome: Development and Validation of Mathematical Models*. J Clin Endocrinol Metab 85: 4212-4218.
192. **Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA** (2003) *Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database)*. J Clin Endocrinol Metab 88(1): 125-131.
193. **Ranke MB, Saenger P** (2001) *Turner's syndrome*. Lancet 358(9278): 309-314.
194. **Ranke MB, Schweizer R** (2006) *Kapitel 1 - Grundlagen der Adipositas - Methoden zur Bestimmung der Fettmasse im Kindes- und Jugendalter*. **Ranke MB & Wabitsch M (Hrsg.) Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Endokrinologische Aspekte**, Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau: 19-40.
195. **Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA** (2000) *Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and*

- IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. Horm Res 54(2): 60-68.*
196. **Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, Binder G** (2005) *IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. Horm Res 64(2): 68-76.*
197. **Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya 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(1): 54-63.*
198. **Reeves MM, Capra S, Bauer J, Davies PS, Battistutta D** (2005) *Clinical accuracy of the MedGem indirect calorimeter for measuring resting energy expenditure in cancer patients. Eur J Clin Nutr 59(4): 603-610.*
199. **Reinehr T** (2006) *Kapitel 15 - Patientenschulung und Verhaltensmodifikation. Ranke MB & Wabitsch M (Hrsg.) Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Endokrinologische Aspekte, Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau: 137-141.*
200. **Reinehr T, Kersting M, Wollenhaupt A, Alexy U, Kling B, Ströbele K, Andler W** (2005) *Evaluation of the training program „OBELDICKS“ for obese children and adolescents. Klin Pädiatr 217: 1-8.*
201. **Reinehr T, Wabitsch M** (2010) *Kapitel 18 - Sinnvolle Diagnostik bei Adipositas. Hiort O & Danne T & Wabitsch M (Hrsg.) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Auflage 1. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 246-258.*
202. **Rocha da EE, Alves VG, Fonseca da RB** (2006) *Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 9(3): 247-256.*
203. **Rodriguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarria A, Bueno M** (2004) *Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. Int J Obes Relat Metab Disord 28 Suppl 3: S54-58.*
204. **Rodriguez G, Moreno LA, Sarria A, Fleta J, Bueno M** (2002) *Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations. Clin Nutr 21(3): 255-260.*
205. **Roth C, Lakomek M, Müller H, Harz KJ** (2002) *Adipositas im Kindesalter, Ursachen und Therapiemöglichkeiten. Monatsschr Kinderheilkd 150: 329-336.*
206. **Roth CL** (2010) *Kapitel 15 - Zentrale Regulation des Körpergewichtes. Hiort O & Danne T & Wabitsch M (Hrsg.) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Auflage 1. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 216-227.*
207. **Ruiz JR, Ortega FB, Rodriguez G, Alkorta P, Labayen I** (2011) *Validity of resting energy expenditure predictive equations before and after an energy-restricted diet intervention in obese women. PLoS One 6(9): e23759.*

208. **Schadewaldt P, Nowotny B, Strassburger K, Kotzka J, Roden M** (2013) *Indirect calorimetry in humans: a postcalorimetric evaluation procedure for correction of metabolic monitor variability*. *Am J Clin Nutr* 97(4): 763-773.
209. **Schmelzle H, Schröder C, Armbrust S, Unverzagt S, Fusch C** (2004) *Resting energy expenditure in obese children aged 4 to 15 years: measured versus predicted data*. *Acta Paediatr* 93(6): 739-746.
210. **Schmidt H** (2014) *Kapitel 8 - Kleinwuchs*. **Reinhardt D & Nicolai T & Zimmer KP (Hrsg.)** *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, Auflage 9*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 61-62.
211. **Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA** (2006) *Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure*. *Jama* 295(12): 1374-1376.
212. **Schmidt WD, O'Connor PJ, Cochrane JB, Cantwell M** (1996) *Resting metabolic rate is influenced by anxiety in college men*. *J Appl Physiol* (1985) 80(2): 638-642.
213. **Schnabel D** (2014) *Kapitel 69 - Wachstumsstörungen*. **Hoffmann GF & Lentze MJ & Spranger J & Zepp F (Hrsg.)** *Pädiatrie, Auflage 4*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 678-684.
214. **Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA** (2008) *Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study*. *The Lancet Oncology* 9(3): 239-246.
215. **Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA** (2008) *Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study*. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12): 4735-4742.
216. **Schofield WN** (1985) *Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work*. *Hum Nutr Clin Nutr* 39 Suppl 1: 5-41.
217. **Scholz AM, Bunger L, Kongsro J, Baulain U, Mitchell AD** (2015) *Non-invasive methods for the determination of body and carcass composition in livestock: dual-energy X-ray absorptiometry, computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound: invited review*. *Animal*: 1-15.
218. **Schomburg L, Schweizer U, Köhrle J** (2014) *Kapitel 42 - Wachstumshormon und Prolactin*. **Heinrich C & Müller M & Graeve L (Hrsg.)** *Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, Auflage 9*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 528-531.
219. **Schönau E** (1998) *Problems of bone analysis in childhood and adolescence: invited review*. *Pediatr Nephrol* 12: 420-429.
220. **Schweizer R** (2010) *Messung der Ganzkörperzusammensetzung mittels Dual X-ray Absorptiometrie (DXA)*. Arbeitsanweisung basierend auf Bedienungshandbuch DPX-Serie, LUNAR DPX NT EnCore von GE Healthcare, Global Headquarters, Chalfont St. Giles United Kingdom: 1-4.
221. **Schweizer R** (2010) *Messung des Ruheenergieumsatzes mittels indirekter Kalorimetrie*. Arbeitsanweisung basierend auf Gerätehandbuch Vmax Encore von Cardinal Health, VIASYS Healthcare Hong Kong Ltd.: 1-4.
222. **Schweizer R, Martin DD, Haase M, Roth J, Trebar B, Binder G, Schwarze CP, Ranke MB** (2007) *Similar effects of long-term exogenous growth hormone (GH) on bone and muscle parameters: a pQCT study of*

- GH-deficient and small-for-gestational-age (SGA) children.* Bone 41(5): 875-881.
223. **Schweizer R, Martin DD, Schonau E, Ranke MB** (2008) *Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition.* J Clin Endocrinol Metab 93(8): 2978-2983.
224. **Schweizer R, Ranke MB, Martin DD** (2006) *Kapitel 17 - Therapie der Adipositas - Wachstumshormontherapie (GH-Therapie) bei Wachstumshormonmangel (GHD) und kleinwüchsigen Kindern mit für das Gestationsalter zu geringer Geburtslänge oder geringem Geburtsgewicht (SGA).* **Ranke MB & Wabitsch M (Hrsg.)** *Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Endokrinologische Aspekte,* Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau: 151-158.
225. **Schweizer R, Ziegler J, Frank L, Binder G** (2014) *53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Dublin, Ireland, September 18-20, 2014: Abstracts - Abstract P2-D2-433: Comparison of Measured Lean Body Mass (LBM DXA) and Estimated LBM BIA in Children with GH Deficiency.* Hormone Research in Paediatrics 82(Suppl. 1): 247-248.
226. **Schwingshandl J, Borkenstein M** (1995) *Changes in lean body mass in obese children during a weight reduction program: effect on short term and long term outcome.* Int J Obes Relat Metab Disord 19(10): 752-755.
227. **Schwingshandl J, Sudi K, Eibl B, Wallner S, Borkenstein M** (1999) *Effect of an individualised training programme during weight reduction on body composition: a randomised trial.* Arch Dis Child 81(5): 426-428.
228. **Sedlmeier P, Renkewitz F** (2007) *Kapitel 7 - Korrelation. Forschungsmethoden und Statistik in der Psychologie,* Allyn & Bacon, Pearson Studium: 205-242.
229. **Sepúlveda C, Urquidi C, Pittaluga E, Iniguez G, Avila A, Carrasco F, Mericq V** (2013) *Differences in body composition and resting energy expenditure in childhood in preterm children born with very low birth weight.* Horm Res Paediatr 79(6): 347-355.
230. **Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM** (1998) *The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults.* Endocr Rev 19(2): 203-223.
231. **Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z** (2001) *Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency.* Growth Horm IGF Res 11(3): 137-165.
232. **Snel YE, Doerga ME, Brummer RJ, Zelissen PM, Zonderland ML, Koppeschaar HP** (1995) *Resting metabolic rate, body composition and related hormonal parameters in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy.* Eur J Endocrinol 133(4): 445-450.
233. **Solomon CG, Manson JE** (1997) *Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data.* Am J Clin Nutr 66(4 Suppl): 1044s-1050s.

234. **Sothorn MS, Loftin M, Suskind RM, Udall JN, Jr., Blecker U** (1999) *The impact of significant weight loss on resting energy expenditure in obese youth.* J Investig Med 47(5): 222-226.
235. **Spielberger CD** (1966) *Anxiety and Behavior.* Academic Press New York and London: 1-430.
236. **Sun M, Gower BA, Nagy TR, Trowbridge CA, Dezenberg C, Goran MI** (1998) *Total, resting, and activity-related energy expenditures are similar in Caucasian and African-American children.* Am J Physiol Endocrinol Metab 274: 232-237.
237. **Takala J** *Messung des Gasaustausches und der indirekten Kalorimetrie.* Appliguide, Anandic Medical Systems: 1-37.
238. **Tanaka T, Cohen P, E. Clayton P, Laron Z, L. Hintz R, C. Sizonenko P** (2002) *Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence – Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children.* Growth Hormone & IGF Research 12(5): 323-341.
239. **Tang Q, Ruan H, Tao Y, Zheng X, Shen X, Cai W** (2014) *Effects of a summer program for weight management in obese children and adolescents in Shanghai.* Asia Pac J Clin Nutr 23(3): 459-464.
240. **Tauber M, Jouret B, Cartault A, Lounis N, Gayraud M, Marcouyeux C, Pienkowski C, Oliver I, Moulin P, Otal P, Joffre F, Arnaud C, Rochiccioli P** (2003) *Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up.* J Clin Endocrinol Metab 88(11): 5101-5106.
241. **Toien O** (2013) *Automated open flow respirometry in continuous and long-term measurements: design and principles.* J Appl Physiol (1985) 114(8): 1094-1107.
242. **Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, Hossain J, Santen RJ, Ross JL, Mauras N** (2013) *Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 98(7): 2716-2724.
243. **Tverskaya R, BS., Rising R, PhD., Brown D, MPH., RD., Lifshitz F, MD., FACN.** (1998) *Comparison of several equations and derivation of a new equation for calculating basal metabolic rate in obese children.* J Am Coll Nutr. 17(4): 333-336.
244. **Tverskaya R, Rising R, Brown D, Lifshitz F** (1998) *Comparison of several equations and derivation of a new equation for calculating basal metabolic rate in obese children.* J Am Coll Nutr 17(4): 333-336.
245. **Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Leitung Endokrinologie: Prof. Dr. G. Binder, Leitung Diabetologie: Prof. Dr. A. Neu** *Einverständniserklärung Untersuchungen, Adipositas im Kindes- und Jugendalter.* Einverständniserklärung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen: 1-3.

246. **University of Florida Health** *Bone Density Screening (DXA, DEXA)*. <http://ufhealthjax.org/womens-imaging/bone-density-screening.aspx> (Zugriff 19.03.15): 1.
247. **Vaisman N, Zadik Z, Akivias A, Voet H, Katz I, Yair S, Ashkenazi A** (1994) *Changes in body composition, resting energy expenditure, and thermic effect of food in short children on growth hormone therapy*. *Metabolism* 43(12): 1543-1548.
248. **Van der Sluis IM, De Ridder MAJ, Boot AM, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SMPF** (2002) *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: 341–347.
249. **Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Saris WH** (2001) *Energy metabolism in relation to body composition and gender in adolescents*. *Arch Dis Child* 85(1): 73-78.
250. **Van Pelt RE, Jones PP, Davy KP, Desouza CA, Tanaka H, Davy BM, Seals DR** (1997) *Regular exercise and the age-related decline in resting metabolic rate in women*. *J Clin Endocrinol Metab* 82(10): 3208-3212.
251. **Vetro A, Pagani S, Silengo M, Severino M, Bozzola E, Meazza C, Zuffardi O, Bozzola M** (2014) *Severe growth hormone deficiency and pituitary malformation in a patient with chromosome 2p25 duplication and 2q37 deletion*. *Mol Cytogenet* 7: 41.
252. **VIASYS Healthcare GmbH, VIASYS Healthcare Respiratory Care** (2004) *Vmax Encore für Ergospirometrie/ FV-Kurven/ Indirekte Kalorimetrie*. Kurz-Gebrauchsanweisung: 1-14.
253. **Wabitsch M** (2004) *Obese children and adolescents in Germany. A call for action*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47(3): 251-255.
254. **Wabitsch M** (2014) *Kapitel 21 - Adipositas*. **Hoffmann GF & Lentze MJ & Spranger J & Zepp F (Hrsg.)** *Pädiatrie, Auflage 4*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 248-255.
255. **Weir JB** (1949) *New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism*. *J Physiol* 109(1-2): 1-9.
256. **Weiß C** (2010) *Kapitel 2 - Theoretische Grundlagen*. *Basiswissen Medizinische Statistik, Auflage 5*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 19-36.
257. **Weiß C** (2010) *Kapitel 4 - Die Beschreibung eines Merkmals*. *Basiswissen Medizinische Statistik, Auflage 5*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 55-76.
258. **Weiß C** (2010) *Kapitel 5 - Die Beschreibung eines Zusammenhangs*. *Basiswissen Medizinische Statistik, Auflage 5*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 79-98.
259. **Weiß C** (2010) *Kapitel 9 - Das Prinzip eines statistischen Tests*. *Basiswissen Medizinische Statistik, Auflage 5*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 177-193.
260. **Welle S, Nair KS** (1990) *Relationship of resting metabolic rate to body composition and protein turnover*. *Am J Physiol* 258(6 Pt 1): E990-998.
261. **Wells GD, O'Gorman CS, Rayner T, Caterini J, Thompson S, Bradley T, Hamilton J** (2013) *Skeletal muscle abnormalities in girls and*

- adolescents with Turner syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 98(6): 2521-2527.
262. **Werder K von** (2005) *Kapitel 3 - Physiologie*. **Werder K von (Hrsg.)** *Klinische Neuroendokrinologie, Auflage 2*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 23-47.
263. **Werder K von** (2005) *Kapitel 5 - Funktionsstörungen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems*. **Werder K von (Hrsg.)** *Klinische Neuroendokrinologie, Auflage 2*. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 88-91.
264. **Wilson HJ, Dickinson F, Hoffman DJ, Griffiths PL, Bogin B, Varela-Silva MI** (2012) *Fat free mass explains the relationship between stunting and energy expenditure in urban Mexican Maya children*. Ann Hum Biol 39(5): 432-439.
265. **Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F** (2010) *Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database)*. J Pediatr 157(2): 265-270.
266. **Wollmann HA** (1998) *Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology*. Hormone Research in Paediatrics 49(suppl 2)(Suppl. 2): 1-6.
267. **Wollmann HA** (1998) *Intrauterine Wachstumsretardierung*. Monatsschr Kinderheilkd 146(7): 714-726.
268. **Wollmann HA** (2004) *Zu klein bei Geburt (SGA) - Wachstum und Langzeitkonsequenzen*. Monatsschr Kinderheilkd 152(5): 528-535.
269. **Wren RE, Blume H, Mazariegos M, Solomons N, Alvarez JO, Goran MI** (1997) *Body composition, resting metabolic rate, and energy requirements of short- and normal-stature, low-income Guatemalan children*. Am J Clin Nutr 66(2): 406-412.
270. **Wudy SA, Schwarz HP** (2013) *Kapitel 7 - Endokrinologie: Erkrankungen des hormonproduzierenden Systems*. **Koletzko B (Hrsg.)** *Kinder- und Jugendmedizin, Auflage 14*. Springer Medizin Verlag Berlin Heidelberg: 174-196.
271. **Zuckerman-Levin N, Zinder O, Greenberg A, Levin M, Jacob G, Hochberg Z** (2006) *Physiological and catecholamine response to sympathetic stimulation in turner syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf) 64(4): 410-415.

### 7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in der Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik und dem Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie (pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie: Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen) unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder (Oberarzt der Kinderendokrinologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und Leiter der pädiatrischen Endokrinologie/Diabetologie) durchgeführt.

Initiiert wurde die Studie anteilig durch Herrn Prof. Dr. Michael Ranke (ehemaliger Leiter der pädiatrischen Endokrinologie/Diabetologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen). Die weiterführende Umsetzung ihrer Konzeption erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Roland Schweizer (Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Mitarbeiter der pädiatrischen Endokrinologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und Leiter des Bodycomposition-Labors) und Herrn Dr. Julian Ziegler (Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Mitarbeiter der pädiatrischen Endokrinologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen) sowie Herrn PD Dr. Stefan Eehalt (Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, ehemaliger Leiter der Adipositasambulanz des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, aktuell tätig am Gesundheitsamt Stuttgart). Es wurden keine finanziellen Mittel zur Durchführung der Studie entgegenommen.

Die Daten zu dieser Arbeit wurden von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen aus der Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik und dem Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie (pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie: Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen) zur Verfügung gestellt. Die Messungen des Bodycomposition-Labors wurden von Frau Margarete Kaipf (Studienschwester der pädiatrischen Endokrinologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen) und Frau Karin Weber (Mitarbeiterin des Hormonlabors des Universitätsklinikums für Kinder- und

Jugendmedizin Tübingen) durchgeführt. Weitere in dieser Studie herangezogene Daten wurden im Rahmen von klinischen Routineuntersuchungen der Wachstums- und Adipositasprechstunde bzw. nach separater Rekrutierung der RG u.a. durch Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder, Herrn PD Dr. Roland Schweizer, Herrn Dr. Julian Ziegler und Herrn PD Dr. Stefan Eehalt am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen ermittelt.

Die Erhebung und Aufbereitung der Daten aus Patientenakten bzw. Untersuchungsdokumentationsbögen sowie die Recherche wurden selbstständig nach Einarbeitung und unter freundlicher Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder, Herrn PD Dr. Roland Schweizer und Frau Margarethe Kaipf ausgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Frau Diplom-Statistikerin Aline Naumann (Biostatistikerin, Softwarekurse) und Unterstützung von Herrn Dr. Gunnar Blumenstock (stellvertretender Institutsleiter, klinischer Epidemiologe, Versorgungsforscher) des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

Das Manuskript wurde von Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder korrigiert.

Einen Beitrag zu den Veröffentlichungen leisteten neben Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder und meiner Person zudem Herr Dr. Julian Ziegler, Herr Dr. Gunnar Blumenstock und Herr PD Dr. Roland Schweizer. Die Verfassung der Veröffentlichungen unternahm Herr Prof. Dr. Gerhard Binder.

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

Tübingen, den 10.06.2018

---

Laura Frank

### 8 VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden im Rahmen des 53. Kongresses der European Society For Paediatric Endocrinology vom 18.–20.09.2014 in Dublin, Irland vorgestellt und in Form zweier ESPE Abstracts veröffentlicht [16; 225]:

- **Binder G, Frank L, Blumenstock G, Schweizer R** (2014) *53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Dublin, Ireland, September 18-20, 2014: Abstracts - Abstract FC12.3: Increased Resting Energy Expenditure in Girls with Turner Syndrome*. *Hormone Research in Paediatrics* 82(Suppl. 1): 56.
- **Schweizer R, Ziegler J, Frank L, Binder G** (2014) *53rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Dublin, Ireland, September 18-20, 2014: Abstracts - Abstract P2-D2-433: Comparison of Measured Lean Body Mass (LBM<sub>DXA</sub>) and Estimated LBM<sub>BIA</sub> in Children with GH Deficiency*. *Hormone Research in Paediatrics* 82(Suppl. 1): 247-248.

Des Weiteren erfolgte die Herausgabe einer diesen Themenkomplex betreffenden Publikation im März 2017 durch das *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* (Band 30, Heft 3, erhalten: 22.07.2016, angenommen: 09.01.2017, online erschienen: 25.02.2017, im Druck erschienen: 01.03.2017) [17]:

- **Binder G, Frank L, Ziegler J, Blumenstock G, Schweizer R** (2017) *Resting energy expenditure in girls with Turner syndrome*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 30(3): 327-332.

## 9 ANHANG

## 9.1 Sekundäre Parameter der Datenerhebung

**Tabelle 17:** Sekundäre Parameter der Datenerhebung  
 Bemerkung: Die Stammdaten wurden nur vor Interventionsbeginn erhoben, alle weiteren Parameter vor Interventionsbeginn und im weiteren Verlauf.  
*WHP*: kleinwüchsige Patienten, *ADIP*: adipöse Patienten, *SDS*: standard deviation score, *WH*: Wachstumshormon, *oGTT*: oraler Glucosetoleranz-Test, *BMI*: Body-Mass-Index, *IGF-I*: insulin-like growth factor-I, *IGFBP-3*: insulin-like growth factor binding protein-3, *HDL*: high density lipoprotein, *LDL*: low density lipoprotein, *CRP*: C-reaktives Protein, *HbA1c*: glykiertes Hämoglobin, *GOT*: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, *GPT*: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, *gGT*: Gamma-Glutamyltranspeptidase, *TSH*: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, *RQ*: respiratorischer Quotient, *LBM*: lean body mass = Magermasse, *FM*: Fettmasse, *BM*: bone mass = Knochenmasse, *aBMD*: area bone-mineral-density = Flächen-Knochenmineraldichte, *BIA*: Bioelektrische Impedanzanalyse, *rhGH*: rekombinantes humanes Wachstumshormon.

	sekundäre Parameter
<b>Stammdaten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose, Zusatzdiagnosen</li> <li>▪ Geschlecht, Geburtsdatum</li> <li>▪ Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, SDS Geburtsgewicht, SDS Geburtsgröße</li> <li>▪ Vatergröße, Muttergröße</li> <li>▪ WHP: Zielgröße, SDS Zielgröße, Bruststadium, Hodenvolumen rechts/links, Knochenalter, WH-Peak in Stimulationstests (Arginin- und Insulintest) oder in Stimulationstest (Arginintest) plus nächtliche WH-Spontansekretion (Peak/Mittel)</li> <li>▪ ADIP: Acanthosis nigricans, Hirsutismus, Striae, Sonografie bzgl.: vergrößerter Milz und Leber, Fettleber, Gallensteine, oGTT: Nüchternblutzucker, Blutzucker 1h-/2h-Wert</li> </ul>
<b>anthropometrische Daten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter, Körperhöhe, Körpergewicht, SDS Körperhöhe, SDS Körpergewicht, Kopfumfang, SDS Kopfumfang, Wachstumsgeschwindigkeit</li> <li>▪ BMI, SDS BMI</li> <li>▪ ADIP: Bauchumfang, Hüftumfang, SDS Bauchumfang, SDS Hüftumfang, Blutdruck systolisch/diastolisch</li> </ul>
<b>Laborwerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ WHP: IGF-I, SDS IGF-I, IGFBP-3, SDS IGFBP-3</li> <li>▪ ADIP: Cholesterin gesamt, HDL, LDL, Triglyzeride, CRP, Harnsäure, Nüchternblutzucker, HbA1c, Nüchterninsulin, C-Peptid, GOT, GPT, gGT, Bilirubin gesamt, TSH</li> </ul>
<b>apparative Daten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ indirekte Kalorimetrie: RQ</li> <li>▪ Körperzusammensetzung: LBM, relative LBM, FM, relative FM, BM, aBMD</li> <li>▪ ADIP: BIA: Wirkwiderstand R, Summe der Membrankapazitäten <math>X_c</math></li> </ul>
<b>Therapie-relevante Daten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ WHP: totale rhGH-Dosis, relative rhGH-Dosis, Anzahl der Injektionen</li> </ul>

## 9.2 Gruppenspezifische Zusatzuntersuchung bei Adipositas: Ermittlung der am besten geeigneten Formel mithilfe des Auswahlalgorithmus

### 9.2.1 Beispielhafte tabellarische Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf Kör- perhöhe und Körpergewicht (KH-KG) bei adipösen Jungen

**Tabelle 18:** Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf **Körperhöhe und Körpergewicht (KH-KG)** am Beispiel von adipösen Jungen  
Analyse aus  $n_{\text{gesamt, Jungen}} = 160$ . Algorithmus-Beginn mit 13 Formeln basierend auf KH-KG. Selektion der Formeln mit dem geringsten prozentualen Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich, *Kriterium 1, 2, 3*: Selektion von 3 Formeln, *Kriterium 4*: Selektion von 2 Formeln, *Kriterium 5*: Unterscheidung der beiden letzten Formeln anhand des kleinsten Mittelwertes der absoluten Abweichungen (Differenzen) des errechneten vom gemessenen Grundumsatz = am besten geeignete Formel. *Grau unterlegt*: Selektionierte Formel des jeweiligen Kriteriums. KH: Körperhöhe, KG: Körpergewicht, GU: Grundumsatz, MW: Mittelwert.

		<b>Kriterium 1: schlechte Vorhersage 60%–140% (<math>\pm 40\%</math>)</b>		
<b>Geschlecht</b>	<b>Formel</b> ▪ Basis: KH-KG ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	<b>Anzahl der Patienten pro Formel</b>	<b>Anzahl der Patienten im jeweiligen Prozentbereich</b>	<b>Prozentualer Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich (%)</b>
<b>männlich</b>	Henry et al.	94	68	72
	<b>Henry (1)</b>	117	69	<b>59</b>
	Henry (2)	117	83	71
	<b>Schofield (1)</b>	117	64	<b>55</b>
	<b>Schofield (2)</b>	117	72	<b>62</b>
	FAO/WHO/UNU (1)	154	99	64
	FAO/WHO/UNU (2)	154	104	68
	Molnár et al. (1)	105	93	89
	Molnár et al. (2)	105	92	88
	Müller et al. (1)	147	139	95
	Lazzer et al. (1)	144	104	72
	Schmelzle et al.	132	116	88
	Harris-Benedict-Gleichung	155	128	83

		<b>Kriterium 2: akzeptable Vorhersage 70%–130% (<math>\pm 30\%</math>)</b>		
<b>Geschlecht</b>	<b>Formel</b> ▪ Basis: KH-KG ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	<b>Anzahl der Patienten pro Formel</b>	<b>Anzahl der Patienten im jeweiligen Prozentbereich</b>	<b>Prozentualer Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich (%)</b>
<b>männlich</b>	Henry et al.	94	47	50
	Henry (2)	117	53	45
	<b>FAO/WHO/UNU (1)</b>	154	59	<b>38</b>
	<b>FAO/WHO/UNU (2)</b>	154	64	<b>42</b>
	Molnár et al. (1)	105	82	78
	Molnár et al. (2)	105	82	78
	Müller et al. (1)	147	125	85
	<b>Lazzer et al. (1)</b>	144	61	<b>42</b>
	Schmelzle et al.	132	100	76
Harris-Benedict-Gleichung	155	102	66	

		<b>Kriterium 3: gute Vorhersage 80%–120% (<math>\pm 20\%</math>)</b>		
<b>Geschlecht</b>	<b>Formel</b> ▪ Basis: KH-KG ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	<b>Anzahl der Patienten pro Formel</b>	<b>Anzahl der Patienten im jeweiligen Prozentbereich</b>	<b>Prozentualer Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich (%)</b>
<b>männlich</b>	<b>Henry et al.</b>	94	22	<b>23</b>
	<b>Henry (2)</b>	117	24	<b>21</b>
	Molnár et al. (1)	105	52	50
	Molnár et al. (2)	105	47	45
	Müller et al. (1)	147	99	67
	Schmelzle et al.	132	60	45
	<b>Harris-Benedict-Gleichung</b>	155	61	<b>39</b>

Kriterium 4: sehr gute Vorhersage 90%–110% ( $\pm 10\%$ )				
Geschlecht	Formel ▪ Basis: KH-KG ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	Anzahl der Patienten pro Formel	Anzahl der Patienten im jeweiligen Prozentbereich	Prozentualer Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich (%)
männlich	Molnár et al. (1)	105	18	17
	Molnár et al. (2)	105	19	18
	Müller et al. (1)	147	43	29
	Schmelzle et al.	132	30	23

Kriterium 5: absolute Abweichung Formel mit kleinstem MW der Differenzen				
Geschlecht	Formel ▪ Basis: KH-KG ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	Anzahl der Patienten pro Formel	Prozentualer Patientenanteil im Prozentbereich 90%–110% (%)	Mittelwert der Differenzen aus errechnetem GU und gemessenem GU
männlich	<b>Müller et al. (1)</b>	<b>147</b>	<b>29</b>	<b>183</b>
	Schmelzle et al.	132	23	259

**Fazit:**

Am besten geeignete Formel (Basis: KH-KG) bei adipösen Jungen: **Müller et al. (1)**

- $n = 147$
- $T 1: 0,02606 \times Wt + 0,04129 \times HTcm + 0,311 \times SEX - 0,08369 \times AGE - 0,808$
- Altersgruppe: 12.–17. LJ.

**9.2.2 Beispielhafte tabellarische Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf fettfreie Masse und Fettmasse (FFM-FM) bei adipösen Jungen**

**Tabelle 19:** Anwendung des Auswahlalgorithmus zur Ermittlung der am besten geeigneten Formel basierend auf **fettfreie Masse und Fettmasse (FFM-FM)** am Beispiel von adipösen Jungen  
 Analyse aus  $n_{\text{gesamt, Jungen}} = 160$ . Algorithmus-Beginn mit 4 Formeln basierend auf FFM-FM. Selektion der Formeln mit dem geringsten prozentualen Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich, Selektionsbeginn ab Kriterium 3, *Kriterium 3*: Selektion von 1 Formel, *Kriterium 4*: Selektion von 1 Formel, *Kriterium 5*: Unterscheidung der beiden letzten Formeln anhand des kleinsten Mittelwertes der absoluten Abweichungen (Differenzen) des errechneten vom gemessenen Grundumsatz = am besten geeignete Formel. Zusammenfassend werden Kriterium 1 und 2 übersprungen. *Grau unterlegt*: Selektionierte Formel des jeweiligen Kriteriums. *KH*: Körperhöhe, *KG*: Körpergewicht, *GU*: Grundumsatz, *MW*: Mittelwert.

		<b>Kriterium 3: gute Vorhersage</b> 80%–120% ( $\pm 20\%$ )		
<b>Geschlecht</b>	<b>Formel</b> ▪ Basis: FFM-FM ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	<b>Anzahl der Patienten pro Formel</b>	<b>Anzahl der Patienten im jeweiligen Prozentbereich</b>	<b>Prozentualer Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich (%)</b>
<b>männlich</b>	Müller et al. (2)	152	97	64
	Derumeaux-Burel et al.	159	70	44
	<b>Lazzer et al. (2)</b>	149	33	<b>22</b>
	Tverskaya et al.	120	72	60

		<b>Kriterium 4: sehr gute Vorhersage</b> 90%–10% ( $\pm 10\%$ )		
<b>Geschlecht</b>	<b>Formel</b> ▪ Basis: FFM-FM ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	<b>Anzahl der Patienten pro Formel</b>	<b>Anzahl der Patienten im jeweiligen Prozentbereich</b>	<b>Prozentualer Patientenanteil im jeweiligen Prozentbereich (%)</b>
<b>männlich</b>	Müller et al. (2)	152	43	28
	<b>Derumeaux-Burel et al.</b>	159	27	<b>17</b>
	Tverskaya et al.	120	28	23

<b>Kriterium 5: absolute Abweichung</b> <i>Formel mit kleinstem MW der Differenzen</i>				
Geschlecht	Formel ▪ Basis: FFM-FM ▪ bezogen auf verschiedene Altersgruppen	Anzahl der Patienten pro Formel	Prozentualer Patientenanteil im Prozentbereich 90%–110% (%)	Mittelwert der Differenzen aus errechnetem GU und gemessenem GU
männlich	Müller et al. (2)	152	28	124
	<b>Tverskaya et al.</b>	<b>120</b>	<b>23</b>	<b>120</b>

**Fazit:**

Am besten geeignete Formel (Basis: **FFM-FM**) bei adipösen Jungen: **Tverskaya et al.**

- $n = 120$
- $T: 775 + 28,4 \times FFM + 3,3 \times FM - 37 \times AGE + 82 \times SEX$
- Altersgruppe: 10.–18. LJ.

### 10 DANKSAGUNG

Diese Danksagung gebührt all denjenigen, die mich in den letzten Jahren bei der Durchführung meiner Dissertation tatkräftig unterstützt haben und einen großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit leisteten. Dafür bin ich unendlich dankbar.

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder: *Ich danke Ihnen für das mir entgegen gebrachte Vertrauen bei der Vergabe der Dissertation, für Ihre vorzügliche Betreuung und hilfreiche Unterstützung, für die Korrektur der Arbeit, für Ihre Inspiration und die anregenden Diskussionen während des gesamten Arbeitsprozesses. Durch Sie war es mir erstmals möglich selbstständig wissenschaftlich tätig zu werden – herzlichen Dank!*

Einen Dank möchte ich auch an Herrn PD Dr. Roland Schweizer aussprechen: *Tiefsten Dank an Sie für Ihre außerordentlich große Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung, der allgemeinen Recherche und bei technischen Angelegenheiten.*

Des Weiteren bin ich Frau Margarethe Kaipf äußerst dankbar: *Für Ihre exzellente Einarbeitung in die Messmethoden des Bodycomposition-Labors, Ihre fürsorgliche, zuverlässige und besonders nette Unterstützung danke ich Ihnen herzlich.*

Mein Dank richtet sich ebenso an Herrn Dr. Julian Ziegler und Frau Karin Weber für die Datenerfassung der RG sowie an Herrn PD Dr. Stefan Eehalt für die zahlreichen Informationen über die Adipositas im Kindes- und Jugendalter.

Für die sehr hilfreiche und kompetente Beratung durch Frau Diplom-Statistikerin Aline Naumann und Herrn Dr. Gunnar Blumenstock des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen bin ich sehr dankbar.

Meiner Familie möchte ich abschließend einen ganz besonderen Dank widmen: *Euch, liebe Mama und lieber Papa, bin ich unendlich dankbar für das Ermöglichen meines Medizinstudiums und für eure grenzenlose, unermüdliche und aufmunternde Unterstützung. Dir, lieber Manuel möchte ich zutiefst für deine unerschöpfliche Geduld und deinen großen Halt danken.*