

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

**Kindlicher GH-Mangel durch Neurosekretorische  
Dysfunktion: Diagnostische Validität und  
Erwachsenenkörperhöhe nach GH-Therapie**

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

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

**vorgelegt von**

**Hähnel, Julia**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Alexander-Friedrich

Tag der Disputation: 21.07.2022

Für meine Familie

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Physiologie.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Wachstum .....	1
1.1.2 Knochenalter .....	2
1.1.3 Wachstumshormon .....	3
1.1.4 Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren und Bindungsproteine .....	5
<b>1.2 Wachstumshormonmangel.....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Klinik .....	9
1.2.2 Diagnostik .....	9
1.2.3 Therapie .....	13
1.2.4 Neurosekretorische Dysfunktion .....	15
<b>1.3 Fragestellung und Studienziele.....</b>	<b>16</b>
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Ethikvotum .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Studiendesign .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Patienten &amp; Patientengruppen.....</b>	<b>18</b>
2.3.1 Studienpopulation .....	18
<b>2.4 Studienkohorte.....</b>	<b>20</b>
2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.4.2 Patientenflow .....	20
<b>2.5 Vergleichsgruppe.....</b>	<b>21</b>
2.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichsgruppe .....	21
2.5.2 Patientenflow der Vergleichsgruppe .....	22
<b>2.6 Erfasste Parameter .....</b>	<b>23</b>
2.6.1 Geburt und Eltern.....	23
2.6.2 Auxologische Verlaufsdaten anhand der Früherkennungsuntersuchung ..	23
2.6.3 Endokrinologische Untersuchungen .....	24
<b>2.7 Methoden.....</b>	<b>27</b>
2.7.1 Laborparameter .....	27
2.7.2 Anthropometrie .....	28
2.7.3 Statistische Methoden.....	29
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 NSD gesamt.....</b>	<b>31</b>
3.1.1 Diagnose.....	32
3.1.2 Verlauf.....	35
3.1.3 Therapieansprechen .....	40
3.1.4 Zusammenfassung NSD-Patienten .....	44
<b>3.2 Vergleich NSD1 und NSD2.....</b>	<b>45</b>
3.2.1 Diagnose.....	45
3.2.2 Verlauf.....	48
3.2.3 Therapieansprechen .....	53
3.2.4 Zusammenfassung Vergleich NSD 1 und NSD 2 .....	59
<b>3.3 Vergleich GHD und NSD.....</b>	<b>60</b>
3.3.1 Diagnose.....	61
3.3.2 Therapieansprechen .....	66

3.3.3	Zusammenfassung Vergleich NSD und GHD.....	76
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>77</b>
4.1	Kurzfassung eigener Ergebnisse.....	77
4.2	Natürlicher Wachstumsverlauf bis zum Therapiebeginn.....	78
4.3	Auxologische und laborchemische Charakteristika bei Therapiebeginn .	79
4.3.1	NSD1 und NSD 2.....	79
4.3.2	GHD und NSD .....	85
4.4	Wachstumsgeschwindigkeitsveränderung und Aufholwachstum in den ersten fünf Therapiejahren mit GH.....	89
4.4.1	Poor-Responder.....	93
4.5	Erwachsenenkörperhöhe.....	94
4.6	NSD-Kritik in den aktuellen US-Leitlinien (2016) .....	100
4.7	Limitationen der Arbeit.....	103
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick.....	105
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>106</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>108</b>
6.1	Normalverteilungs-Test.....	108
6.1.1	NSD 1 und NSD 2.....	108
6.1.2	NSD und GHD .....	109
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>125</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>126</b>

**Abbildungsverzeichnis**

<b>Abb. 1: Regelkreis des Wachstumshormons.....</b>	<b>4</b>
<b>Abb. 2: Diagnostik des GH-Mangels.....</b>	<b>11</b>
<b>Abb. 3: Wachstumsverlauf der NSD-Patienten vor Therapiebeginn.....</b>	<b>33</b>
<b>Abb. 4: Alter bei Pubertätsbeginn der NSD-Patienten.....</b>	<b>35</b>
<b>Abb. 5: Körperhöhenverlauf (SDS) der NSD-Patienten während der Therapie .....</b>	<b>36</b>
<b>Abb. 6: Kumulativer Körperhöhengewinn der NSD-Patienten während der Therapie.....</b>	<b>37</b>
<b>Abb. 7: Verlauf der IGF-1 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten während der Therapie.....</b>	<b>38</b>
<b>Abb. 8: Verlauf der IGFBP-3 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten während der Therapie im Vergleich.....</b>	<b>39</b>
<b>Abb. 9: Studentized residuals (SR) nach Rankes mathematischem Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens (iGRO).....</b>	<b>40</b>
<b>Abb. 10: Wachstumsgeschwindigkeit (HV) im ersten Therapiejahr der NSD-Patienten.....</b>	<b>41</b>
<b>Abb. 11: Alter bei Pubertätsbeginn der NSD-Kohorten im Vergleich.....</b>	<b>48</b>
<b>Abb. 12: Körperhöhenverlauf (SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.....</b>	<b>49</b>
<b>Abb. 13: Körperhöhengewinn(SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.....</b>	<b>50</b>
<b>Abb. 14: Verlauf der IGF-1 Konzentration (SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.....</b>	<b>51</b>
<b>Abb. 15: Verlauf der IGFBP-3 Konzentration (SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.....</b>	<b>52</b>
<b>Abb. 16: Studentized residuals (SR) nach Rankes mathematischem Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens (iGRO) der NSD-Kohorten im Vergleich.....</b>	<b>53</b>
<b>Abb. 17: Wachstumsgeschwindigkeit (HV) im ersten Therapiejahr der NSD-Kohorten im Vergleich.....</b>	<b>54</b>
<b>Abb. 18: Körperhöhe bei Therapiebeginn, Erwachsenenkörperhöhe und Zielgröße der NSD-Kohorten im Vergleich.....</b>	<b>58</b>
<b>Abb. 19: Wachstumsverlauf der NSD-Patienten und GHD-Patienten vor Therapiebeginn im Vergleich.....</b>	<b>62</b>
<b>Abb. 20: Pubertätsbeginn der NSD-Patienten und GHD-Patienten im Vergleich.....</b>	<b>65</b>
<b>Abb. 21: Körperhöhe SDS der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn und nach einem Jahr Therapie im Vergleich.....</b>	<b>67</b>

<b>Abb. 22: IGF-1 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn und nach einem Jahr Therapie im Vergleich. ....</b>	<b>68</b>
<b>Abb. 23: IGFBP-3 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn und nach einem Jahr Therapie im Vergleich. ....</b>	<b>69</b>
<b>Abb. 24: Studentized residuals (SR) nach Rankes mathematischem Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens (iGRO).....</b>	<b>70</b>
<b>Abb. 25: Wachstumsgeschwindigkeit (HV) im ersten Therapiejahr der NSD-Patienten und GHD-Patienten im Vergleich. ....</b>	<b>72</b>
<b>Abb. 26: Körperhöhe bei Therapiebeginn, Erwachsenenkörperhöhe und Zielgröße der NSD-Patienten und der GHD-Patienten im Vergleich. ....</b>	<b>74</b>

<b>Tabellenverzeichnis</b>	
<b>Tab. 1: Ursachen des Kleinwuchses.....</b>	<b>8</b>
<b>Tab. 2: Beschreibung der NSD-Patienten (n = 21, 3 w, 18 m).....</b>	<b>31</b>
<b>Tab. 3: Auxologische Daten der 21 NSD-Patienten bei Geburt.....</b>	<b>32</b>
<b>Tab. 4: Auxologische und laborchemische Daten der 21 NSD-Patienten bei Therapiebeginn. ....</b>	<b>34</b>
<b>Tab. 5: Wachstumshormon-Diagnostik der 21 NSD-Patienten. ....</b>	<b>34</b>
<b>Tab. 6: Auxologische Daten der NSD-Patienten am Ende des Aufholwachstums. ....</b>	<b>42</b>
<b>Tab. 7: Auxologische Daten der NSD-Patienten bei Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe. ....</b>	<b>43</b>
<b>Tab. 8: Auxologische Daten der NSD-Kohorten bei Therapiebeginn im Vergleich. ....</b>	<b>46</b>
<b>Tab. 9: Wachstumshormon-Diagnostik der NSD-Kohorten im Vergleich. ....</b>	<b>47</b>
<b>Tab. 10: Auxologische Daten der NSD-Kohorten am Ende des Aufholwachstums im Vergleich. ....</b>	<b>55</b>
<b>Tab. 11: Auxologische Daten der NSD-Kohorten bei Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe im Vergleich. ....</b>	<b>56</b>
<b>Tab. 12: Beschreibung der GHD-Patienten (n = 32) .....</b>	<b>60</b>
<b>Tab. 13: Auxologische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Geburt im Vergleich. ....</b>	<b>61</b>
<b>Tab. 14: Auxologische und laborchemische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn im Vergleich. ....</b>	<b>64</b>
<b>Tab. 15: Auxologische und laborchemische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten nach einem Jahr Therapie im Vergleich.....</b>	<b>66</b>
<b>Tab. 16: Auxologische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten am Ende des Aufholwachstums im Vergleich.....</b>	<b>73</b>
<b>Tab. 17: Auxologische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe im Vergleich.....</b>	<b>75</b>
<b>Tab. 18: Vergleichswerte der Erwachsenenkörperhöhe von NSD-Patienten. ....</b>	<b>84</b>
<b>Tab. 19: Vergleichswerte der Erwachsenenkörperhöhe von GHD-Patienten. ....</b>	<b>97</b>
<b>Tab. 20: Normalverteilungstest (Shapiro-Wilk-Test) der Kohorten NSD 1 und NSD 2.....</b>	<b>108</b>
<b>Tab. 21: Normalverteilungstest (Shapiro-Wilk-Test) der Kohorten NSD 1 und NSD 2.....</b>	<b>109</b>



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B	Bruststadium nach Tanner
cm	Zentimeter
Cut-off	Schwellenwert, der in einem Test zwischen positiven und negativen Testergebnis trennt
d	Tag
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G	Genitalstadium nach Tanner
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon, Syn.: Somatotropin)
GHD	Growth Hormone Deficiency (Wachstumshormonmangel)
GHRH	Growth Hormone-Releasing Hormone (Syn.: Somatoliberin)
h	Stunde
HV	Height Velocity (Wachstumsgeschwindigkeit)
ICP-Modell	Infancy-childhood-puberty Modell
IGF-1	Insulin-like growth factor-1 (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1, Syn.: Somatomedin)
IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein-3 (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor Bindungsprotein-3)
ISS	Idiopathic short stature (idiopathischer Kleinwuchs)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KH	Körperhöhe
KIGS	Kabi Pharmacia International Growth Study (Database)
LH	Luteinisierendes Hormon
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
m / w	Männlich / weiblich
µl	Mikroliter
n	Nummer/Anzahl
ng	Nanogramm
NCGS	National Cooperative Growth Study (Database)
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDS	Standard Deviation Score (=Standard-Abweichungs-Score)
SGA	Small for Gestational Age (klein bezogen auf das Reifealter)
SR-Wert	studentized residual-Wert nach der iGRO-Formel
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle

## Abkürzungsverzeichnis

---

T4 / fT4	Thyroxin / freies (=nicht an Transportproteine gebundenes, aktives) Thyroxin
y	Jahr
ZNS	Zentrales Nervensystem

In dieser Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Wenn nicht explizit von Patientinnen und Patienten die Rede ist, umfassen sämtliche Personenbezeichnungen gleichermaßen alle Geschlechter.

### **1 Einleitung**

#### **1.1 Physiologie**

##### **1.1.1 Wachstum**

Wachstum ist ein dynamischer Prozess und beschreibt die Körperhöhenzunahme. Die Beurteilung des Wachstums kann durch das ICP-Modell (ICP= infancy-childhood-puberty) von Karlberg erfolgen. Dieses beschreibt die Wachstumsdynamik in drei verschiedenen Phasen: Säuglingsalter („infancy“), Kindheit („childhood“) und Pubertät („puberty“) (Karlberg, 1989).

Die Wachstumsgeschwindigkeit (HV) unterscheidet sich im Laufe des Lebens stark. Die höchsten HV-Werte werden pränatal erreicht, anschließend zeigt sich bis zum pubertären Wachstumsschub eine stetige Abnahme. Kinder werden mit einer Körperhöhe von ungefähr 50 cm geboren, dies entspricht fast einem Drittel der Körperhöhe eines Erwachsenen. Die fetale HV beträgt dabei circa 67 cm/y und übersteigt damit auch die HV im ersten Jahr, die mit etwa 25 cm/y das höchste postnatale Größenwachstum ausmacht (Prader et al., 1989). Die anschließende Phase der Wachstumskomponente in der Kindheit ist durch eine niedrige, nahezu lineare HV charakterisiert, die hauptsächlich durch Wachstumshormon (GH = Growth Hormone) reguliert wird. Im Rahmen des pubertären Wachstums kommt es zu einem erneuten Anstieg der HV, dem sogenannten pubertären Wachstumsschub, bevor das Wachstum schließlich zum Stillstand kommt. Dies führt zu einem sigmoidalen Verlauf dieser Wachstumskomponente. Das pubertäre Wachstum wird abgesehen von GH, vor allem durch die Sexualhormone beeinflusst (Karlberg, 1989).

Karlberg zeigt, dass Männer im Schnitt 13,5 cm größer sind als Frauen, wobei nur ein Bruchteil (2,2 cm) dieser Differenz durch das fetale Wachstum und das Wachstum im Säuglingsalter bedingt wird. Die Differenz wird wahrscheinlich hauptsächlich (6,8 cm) durch eine verlängerte Kindheits-Wachstumsphase verursacht, zusätzlich haben Jungen eine längere Pubertäts-Phase, was im Schnitt 4,5 cm Körperhöhendifferenz ausmacht (Karlberg, 1989).

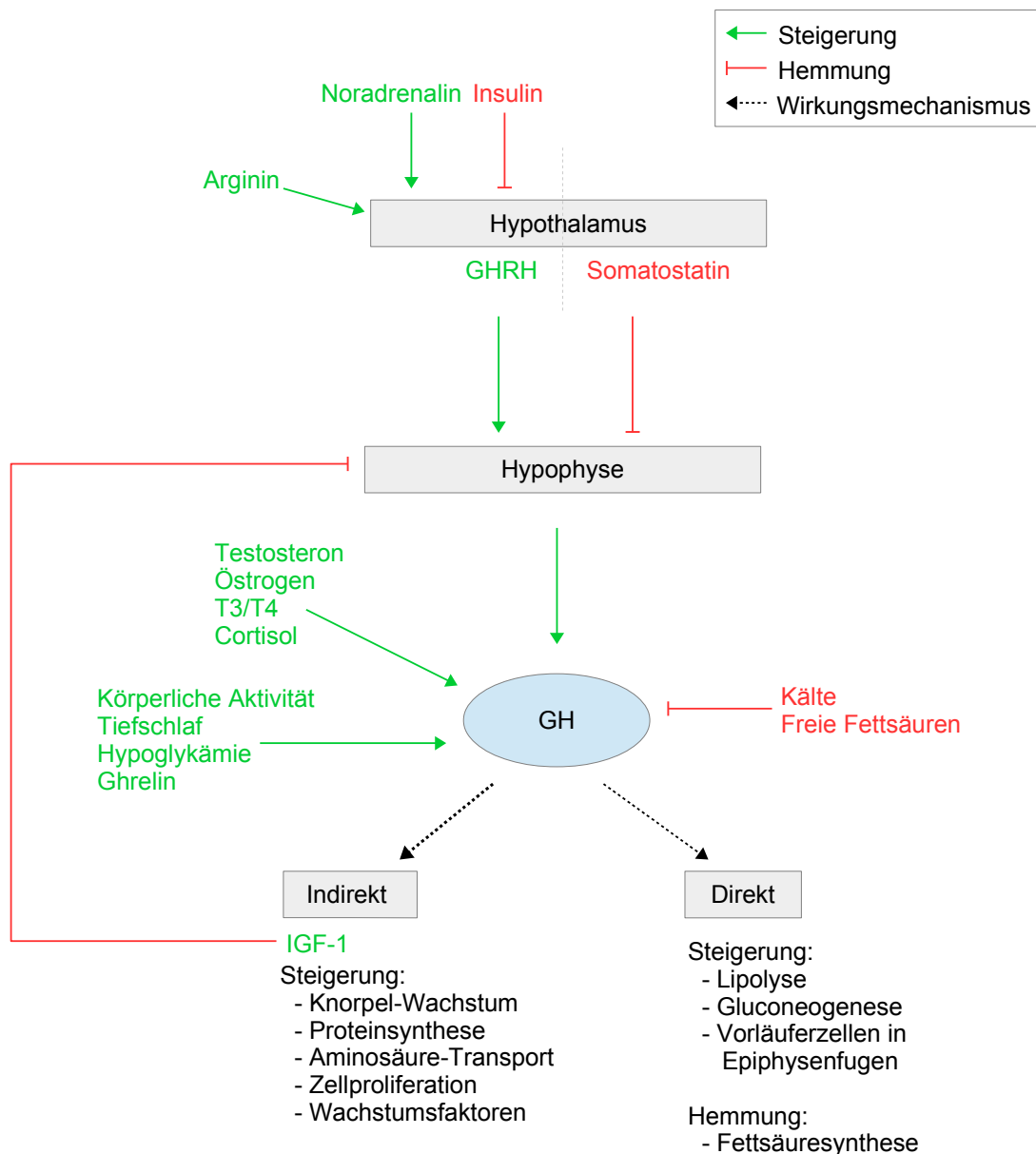
Zum Normvergleich von Körperhöhe, Körpergewicht und Kopfumfang, die einer hohen interindividuellen Variabilität unterliegen, werden die Werte in geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven dokumentiert. Dies erlaubt den Vergleich mit dem Normkollektiv altersentsprechender Jungen bzw. Mädchen. So bedeutet zum Beispiel eine Körperhöhe auf der 30. Perzentile, dass 30% der gleichaltrigen Kinder gleichen Geschlechts kleiner oder gleich groß und 70% größer sind. Auch die Interpretation des Wachstums, das in der Regel Perzentilparallel und im elterlichen Zielgrößenbereich stattfindet, ist mittels der Perzentilenkurven möglich.

### **1.1.2 Knochenalter**

Das Knochenalter ist ein Maß für die biologische Reifung des Organismus während des Wachstums. Es entspricht per definitionem dem Lebensalter (=chronologisches Alter). Abweichungen des Knochenalters vom Lebensalter stellen somit eine Abweichung des biologischen Alters vom chronologischen Alter dar. Solche Abweichungen kommen auch bei gesunden Kindern vor (Benso et al., 1997), weshalb die Reifungsverzögerung zum Nachweis eines GH-Mangels im Alter zwischen vier und sieben Jahren mehr als ein dreiviertel Jahr und im Alter von über sieben Jahren mehr als ein Jahr betragen sollte (entsprechend  $> 1$  SD) (Binder et al., 2014). Ermittelt wird das Knochenalter mit der Methode nach Greulich und Pyle oder Tanner und Whitehouse anhand von Reifungsmerkmalen der Hand (Zahl, Form und Größe der Knochenkerne), welche die Entwicklung des gesamten Körpers widerspiegeln (Tanner et al., 1975, Greulich et al., 1959).

### 1.1.3 Wachstumshormon

Das Gen für das Wachstumshormon (GH) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q22-24) (George et al., 1981). GH wird in den azidophilen Zellen der Adenohypophyse gebildet, gespeichert und pulsatil ausgeschüttet. Zwischen den einzelnen Pulsen sinkt der GH-Spiegel auf niedrige basale Konzentrationen, weshalb eine einmalige basale Bestimmung nicht sinnvoll ist (GH Research Society, 2000). Die Freisetzung ist altersabhängig (Zadik et al., 1985a) und unterliegt einem circadianen Rhythmus, wobei die Freisetzung nachts wesentlich höher ist als bei Tag (Plotnick et al., 1975). Reguliert wird die Sekretion über verschiedene Faktoren (Abb. 1). So stimulieren zum Beispiel Arginin, Clonidin, Hypoglykämien, Stress und körperliche Betätigung als  $\alpha$ -Rezeptor-Agonisten; Propranolol als  $\beta$ -Rezeptor-Antagonist und Schlaf als Serotonin-Agonist die Wachstumshormon-Freisetzung (Ranke, 2003). Das erstentdeckte hypothalamische Hormon der GH-Regulation war Somatostatin (Brazeau et al., 1973). 1963 wurde die stimulierende Wirkung von Hypoglykämien entdeckt, 1965 die von Arginin (Roth et al., 1963, Knopf et al., 1965). Beide Stimulationsmechanismen spielen heutzutage eine relevante Rolle in der Diagnostik. Neben Somatoliberin (GHRH) ist Ghrelin, ein von den endokrinen Zellen des Magens produziertes Peptid, der stärkste Stimulus für die GH-Freisetzung (Takaya et al., 2000). GH wird in der Pubertät durch gonadotrope Hormone stimuliert (Murray et al., 2015). Auch haben Schilddrüsenhormone einen positiven Effekt auf die GH-Ausschüttung (Crew and Spindler, 1986, Samuels et al., 1989). Zudem steht die GH-Sekretion unter dem Einfluss des limbischen Systems, beispielsweise ist die Sekretion bei Depression vermindert (Franz et al., 1995, Jarrett et al., 1990).



**Abb. 1: Regelkreis des Wachstumshormons.**

Schematische Darstellung der GH-IGF-1-Achse.

GH = Growth Hormone; IGF = Insulin-like growth factor; GHRH = Growth-Hormone-releasing Hormone; Einzelheiten siehe Text.

GH wirkt hauptsächlich indirekt über IGF-1 und steigert dabei die Proteinsynthese, die Aufnahme der Aminosäuren in die Zelle, die Muskelmasse, die Zellproliferation und DNA/RNA-Synthese. Eine direkte systemische Wirkung von GH betrifft die Steigerung der Gluconeogenese und Lipolyse und die Senkung der Fettsäuresynthese. Außerdem wirkt es direkt stimulierend auf Vorläuferzellen in den Epiphysenfugen der Röhrenknochen, steigert aber das

Längenwachstum auch indirekt durch die Erhöhung der Empfindlichkeit von IGF-1-Rezeptoren und erhöhte lokale IGF-1-Bindung (Møller and Jørgensen, 2009, Deutzmann, 2016, Salomon et al., 1989, Clemmons, 2006, Nicholls and Holt, 2016). Durch die metabolische Wirkung des GH beeinflusst es die Körperzusammensetzung; so korreliert Adipositas negativ mit der spontanen GH-Sekretion und der Reaktion auf Stimulationstests (Makimura et al., 2008, Martha et al., 1992).

### **1.1.4 Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren und Bindungsproteine**

Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGFs) vermitteln die Wirkung von GH und bewirken eine negative Rückkopplung auf die GH-Synthese (Vgl. Abb. 1). Es sind zwei IGFs bekannt, die aufgrund ihrer strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit zu Insulin im Jahr 1978 IGF-1 und IGF-2 genannt wurden (Rinderknecht and Humbel, 1976, Rinderknecht and Humbel, 1978b, Rinderknecht and Humbel, 1978a). IGF-1 ist von großer Bedeutung für das prä- und postnatale Wachstum sowie für die Organentwicklung. IGF-2 dient vor allem dem intrauterinen Wachstum (Powell-Braxton et al., 1993, Baker et al., 1993, Liu et al., 1993). Die Synthese von IGF-1 findet zu 75 % in der Leber statt, dies geschieht vor allem GH-abhängig. IGF-1 wird aber auch in anderen nahezu allen peripheren Geweben gebildet, hier wirkt es autokrin/parakrin und wird sowohl durch GH als auch andere, lokale Faktoren beeinflusst (Yakar et al., 1999). IGF-1-Rezeptoren sind in peripheren Gewebe ubiquitär vorhanden, so dass ein koordiniertes, GH-abhängiges Wachstum in allen Geweben möglich ist (Rechler and Nissley, 1985).

Nur etwa 1 % von IGF-1 liegt in freier Form vor (Frystyk et al., 1994), der überwiegende Teil ist an Transportproteine gebunden, von denen sechs gut bekannt sind (Shimasaki and Ling, 1991). IGF-1 befindet sich vor allem in einem ternären Komplex mit IGFBP-3 und einem Glykoprotein, der säurestabilen Untereinheit. Dieser Komplex führt dazu, dass die Halbwertszeit von etwa 10 min in freier Form und 30 min in binären Komplexen auf circa 15 h verlängert wird

(Guler et al., 1989). Dadurch sind die IGF-1-Serumspiegel im Tagesverlauf relativ konstant (Blum et al., 1993, Hintz, 1984).

IGF-Werte sind stark altersabhängig: Perinatal finden sich IGF-Serumkonzentrationen, die halb so hoch wie bei Erwachsenen sind. Diese steigen dann in der Kindheit langsam an und erreichen präpubertär etwa gleich hohe Konzentrationen wie bei Erwachsenen. Während der Pubertät steigt die IGF-1-Serumkonzentration um den Faktor zwei bis drei, wobei dieser Anstieg von IGF-1 in der Pubertät mit dem Anstieg der Sexualhormone korreliert (Daughaday and Rotwein, 1989).

Serum IGF-1 und IGFBP-3 Konzentrationen reflektieren die endogene GH-Ausschüttung in gesunden Kindern und unterliegen einer geringen Schwankung, sodass sie sich als Screening-Parameter bei Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel eignen (Shen et al., 2015, Juul and Skakkebaek, 1997). Die IGF-1-Messung hat eine hohe Sensitivität (Erkrankung erkennend), aber eine niedrige Spezifität (Abwesenheit von Erkrankung erkennend). Dies bedeutet, dass niedrige IGF-1-Werte nicht durch GH-Mangel bedingt sein müssen, normale IGF-1-Werte einen GH-Mangel aber nahezu ausschließen (Ranke et al., 2004). Alternative Ätiologien für niedrige IGF-1-Serumspiegel können beispielsweise eine Hypothyreose (Iglesias et al., 2001), Mangelernährung (Emler and Schalch, 1987), eine Leberfunktionsstörung (Blum et al., 1991), chronisch organische Erkrankungen, ein akutes Infektgeschehen, Adipositas (Martha et al., 1992), ein unzureichend eingestellter Diabetes Mellitus (Thrailkill, 2000), Sexualhormonmangel bei Hypogonadismus, konstitutioneller Kleinwuchs, konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät und GH-Resistenzen sein (Clemmons, 2007, Clemmons, 2006, Blum et al., 1990). Aufgrund dieser zahlreichen alternativen Ursachen für IGF-1-Konzentrationen unter der Norm sollte die IGF-1-Konzentration in der Diagnostik des GH-Mangels nur in Zusammenschau mit anderen klinischen und laborchemischen Parametern interpretiert werden (Ibba et al., 2020).



## 1.2 Wachstumshormonmangel

Kleinwuchs ist ein häufiger Vorstellungsgrund in der pädiatrischen Endokrinologie. Definitionsgemäß liegt bei allen Kindern, deren Körperhöhe bezogen auf Alter und Geschlecht unterhalb der 3. Perzentile liegt, ein Kleinwuchs vor. Dabei ist der Kleinwuchs allerdings nicht immer pathologisch, rund 3 % der Bevölkerung erfüllen dieses Kriterium. Bei etwa 50 % der Kinder mit Kleinwuchs liegt eine Normvariante mit einem normalen, Perzentil-parallelen Wachstum vor (Lam et al., 2002). Beispiele hierfür sind familiärer Kleinwuchs oder konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, welche unter dem Begriff idiopathischer Kleinwuchs (ISS, idiopathic short stature) zusammengefasst werden (Ranke, 1996). Multiple, nicht endokrinologische, Ursachen können ebenfalls eine Wachstumsstörung bedingen (Tab. 1). Zu den angeborenen Ursachen zählen unter anderem chromosomale und syndromale Erkrankungen (z. B. Ullrich-Turner-Syndrom, Down-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Noonan-Syndrom, Silver-Russell-Syndrom). Erworbene Ursachen können beispielsweise Infektionen, Malnutrition oder psychosoziale Beeinträchtigung sein (Binder et al., 2014).

Wird der Kleinwuchs durch einen GH-Mangel verursacht, kann dies unter anderem genetische Ätiologie haben (z. B. Mutationen des GH-1-Gens oder des GHRH-Rezeptor-Gens) oder durch angeborene kongenitale Fehlbildungen von Hypophyse und Hypothalamus bedingt sein. Auch Tumore, Traumata, Operationen und Bestrahlung des ZNS können zu einem GH-Mangel führen. In den meisten Fällen lässt sich allerdings keine Ursache finden (idiopathischer GH-Mangel (GHD, growth hormone deficiency) (Binder et al., 2014). Die Prävalenz des GH-Mangels liegt geschätzt zwischen 1:3.500 und 1:30.000 (Lindsay et al., 1994, Schweizer et al., 2010). Man unterscheidet einen isolierten GH-Mangel von multiplen Ausfällen hypophysärer Hormone. Der generalisierte Ausfall aller Hormone der Adenohypophyse wird Panhypopituitarismus genannt. Liegt bei GHD eine morphologische Fehlbildung vor, ist die Wahrscheinlichkeit für multiple Hormonausfälle erhöht (Maghnie et al., 1991).

## Einleitung

Ursache	Beispiele
<b>Wachstumshormonmangel</b>	
Idiopathisch	- Klassischer Wachstumshormonmangel (GHD) - neurosekretorische Dysfunktion (NSD)
Kongenitale Fehlbildung von Hypophyse/Hypothalamus	- septooptische Dysplasie - Hypophysenfehlbildung mit ektopter Neurohypophyse - „empty sella“ - diverse andere Mittellinienfehlbildungen
Tumor, Bestrahlung, Trauma der Hypophysen-Hypothalamus-Region	- Kraniopharyngeom, Germinom
Mutation des GH-1, bioinaktives GH	
Mutation des GHRH-Rezeptors	
Mutationen von Transkriptionsfaktoren der Hypophysen-/Hypothalamus-organogenese	- z. B. HESX1, SOX3, LHX3, LHX4, PROP1, PIT1
<b>Nicht-Wachstumshormonmangel</b>	
Chromosomale Störungen	- Ullrich-Turner-Syndrom - Down-Syndrom
Syndromale Erkrankungen	- Noonan-Syndrom - Silver-Russell-Syndrom - Prader-Willi-Syndrom - DiGeorge-Syndrom
Skelettdysplasien („dysproportionierter Kleinwuchs“)	- Achondroplasie / Hypochondroplasie - Spondylo-epiphysäre Dysplasie - Dyschondrosteose
Malnutrition	
Organische Ursachen	- Kardiale und Pulmonale Ursachen - Gastrointestinale / Leber- Erkrankungen - Renale Ursachen - Chronische Anämien - Muskuläre und neurologische Erkrankungen - Chronisch entzündliche Erkrankungen
Endokrine Erkrankungen, primär kein Wachstumshormonmangel	- Cushing Syndrom - Hypothyreose - Leprechaunismus - Diabetes mellitus (Mauriac Syndrom) - Laron-Syndrom - andere Störungen der GH-IGF-1-Achse
Metabolische Störungen	- Störungen des Kalzium-/Phosphatmetabolismus - Störungen des Kohlenhydrat-/Lipidmetabolismus - Störungen des Aminosäuren- & Proteinstoffwechsels - Störungen des Knochenstoffwechsels
Psychosoziale Ursachen	- Psychosoziale Deprivation - Anorexia nervosa - Depression
Iatrogene Ursachen	- Hochdosierte Glukokortikoid-Therapie - Ganzkörperbestrahlung
Idiopathisch	- Idiopathischer Kleinwuchs (ISS) - Familiärer Kleinwuchs - Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)
Intrauteriner Kleinwuchs	(SGA, small for gestational age)

**Tab. 1: Ursachen des Kleinwuchses.**

Abbildung modifiziert nach (Binder et al., 2014). GH = Growth Hormone; GHRH = Growth-Hormone Releasing Hormone; IGF-1 = Insulin-like growth factor-1. Vergleiche (Nitsche, 2019).

### 1.2.1 Klinik

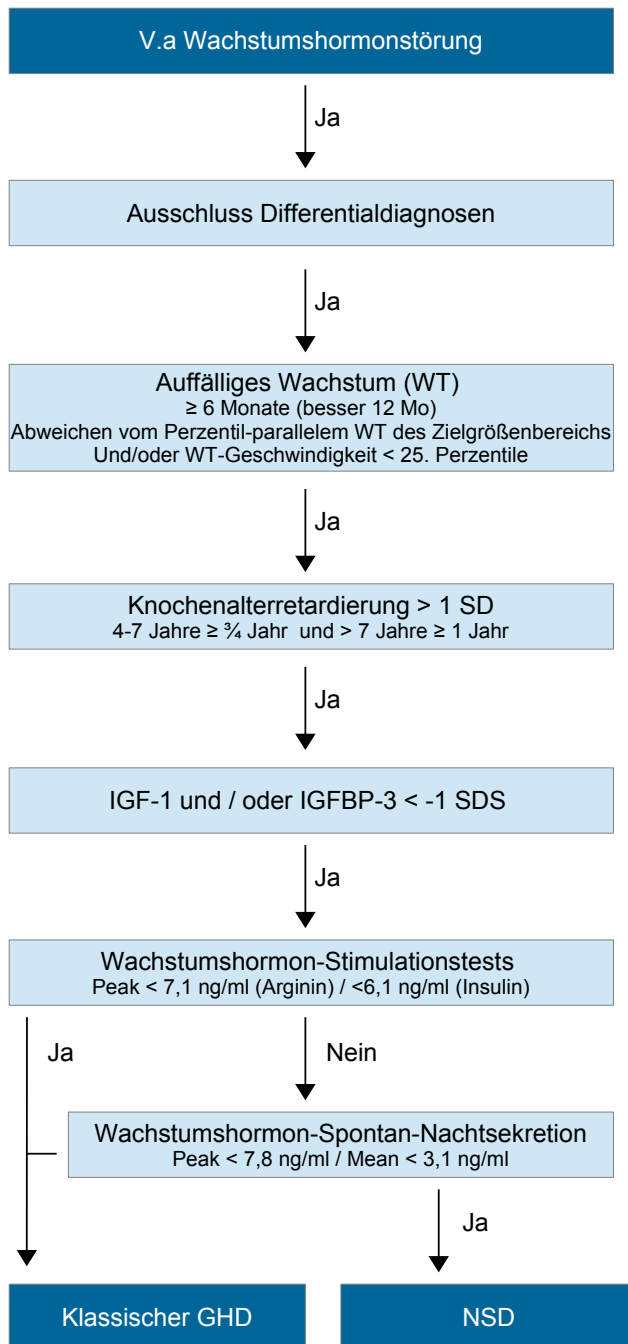
Klinisches Leitsymptom für den klassischen GHD ist ein progredienter, proportionierter Kleinwuchs. Peri- und postpartal bis zum zweiten Lebensjahr weisen die Kinder eine regelrechte Körperhöhe und HV auf. Nach dem zweiten Lebensjahr kommt es zu einer progredienten Diskrepanz der Körperhöhe, HV und der Retardierung des Knochenalters gegenüber der Referenzpopulation. Die Kinder fallen durch ein charakteristisches Aussehen mit einem puppenhaften Gesicht und einer stammbetonten Fettverteilung auf (Hofer et al., 2018).

### 1.2.2 Diagnostik

Die AWMF- S2e-Leitlinie „*Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter*“ aus 2014 bildet den Konsens der Expertise der Endokrinologen ab, weshalb diese Leitlinie die Basis dieses Kapitels bildet (Binder et al., 2014). In dieser Leitlinie wird ein diagnostischer Algorithmus empfohlen, der in Abb. 2 dargestellt ist. Hieraus geht hervor, dass ein GH-Mangel primär anhand klinischer und auxologischer Parameter diagnostiziert und diese Diagnose dann durch laborchemische und radiologische Parameter ergänzt werden soll.

Zur Beurteilung der auxologischen Parameter können das ICP-Modell von Karlberg, sowie populationsspezifische Perzentilenkurven und die familiäre Zielgröße herangezogen werden (Karlberg, 1989, Binder et al., 2014). Nach Tanner wird die familiäre Zielgröße aus der mittleren Elternkörperhöhe berechnet, wobei bei Jungen 6,5 addiert und bei Mädchen 6,5 subtrahiert wird (Tanner, 1985, Binder et al., 2014). Der Verdacht auf einen GH-Mangel besteht, wenn die Körperhöhe unterhalb des Perzentilbereichs der Zielgröße liegt und sich weiter von dem Perzentilbereich der Zielgröße entfernt und/oder nach anfänglichem Perzentil-parallem Wachstum vom Zielgrößen-Perzentilbereich abfällt und/oder eine HV unterhalb der 25. HV-Perzentile vorliegt. Zum Nachweis einer Retardierung des biologischen Alters gegenüber des chronologischen Alters soll das Knochenalter nach Tanner und Whitehouse oder Greulich und

Pyle bestimmt werden (Tanner et al., 1975, Greulich et al., 1959, Binder et al., 2014). Die Indikation für invasive und aufwendige GH-Stimulationstests kann gestellt werden, wenn die Patienten zusätzlich zu Klinik und Radiologie IGF-1 und / oder IGFBP-3 Werte  $< -1$  SDS haben. Zum Nachweis eines GH-Mangels sollen dann i. d. R. mindestens zwei Stimulationstests oder ein Stimulationstest und eine Messung der nächtlichen GH-Spontansekretion durchgeführt werden. Der GH-Stimulationstest soll morgens am nüchternen Kind unter standardisierten Bedingungen und sorgfältiger Überwachung mit den Test-Substanzen Arginin, Insulin, Glukagon oder Clonidin erfolgen. Bei Kindern, die unmittelbar vor der Pubertät stehen, soll dem Test ein Priming mit Sexualsteroiden vorausgehen. Ein Stimulationstests gilt als pathologisch, wenn die höchste gemessene GH-Konzentration einen festgelegten Cut-off unterschreitet. In den Leitlinien wird hierfür ein arbiträr festgelegter Cut-off von 8 ng/ml unter Verwendung des rekombinanten GH-Standards 98/574 (1mg = 3 IU) empfohlen. Nachdem der GH-Mangel laborchemisch gesichert wurde, soll zum Ausschluss eines ZNS-Tumors oder einer hypophysären Fehlbildung (z. B. einer ektopen Neurohypophyse, einem hypoplastischen Hypophysenstiel, einer hypo- oder aplastischen Adenohypophyse) ein MRT der Hypothalamus-Hypophysenregion durchgeführt werden (Binder et al., 2014).



**Abb. 2: Diagnostik des GH-Mangels.**

Algorithmus für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf GH-Mangel nach Leitlinien. Abbildung modifiziert nach (Binder et al., 2014).

Für die Diagnose GHD sind entweder zwei auffällige Stimulationstests oder eine auffällige Stimulationstestung und eine auffällige spontane Nachtsekretion notwendig. Die Diagnose NSD kann gestellt werden, wenn ein unauffälliger Stimulationstest bei einer auffälligen spontanen Nachtsekretion vorliegt.

NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = klassischer Wachstumshormonmangel; IGF-1 = Insulin-like growth factor-1; IGFBP-3 = Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3; SDS = Standard Deviation Score.

Die Diagnostik ist auch nach 40 Jahren GH-Therapie noch ein kontrovers diskutiertes Thema. Eine einmalige Messung des GH-Serumspiegels ist durch die pulsatile Ausschüttung, die circadiane Rhythmik und die starke intra- und interindividuelle Variation nicht aussagekräftig, weshalb auf Stimulationstests und die nächtliche Spontansekretion zurückgegriffen wird. Aber auch diese Tests können ein normales Sekretionsmuster nicht befriedigend abbilden, auch ist die Reproduzierbarkeit der Tests niedrig (Carel et al., 1997, Ghigo et al., 1996, Seth et al., 1999). Hinzu kommt, dass die Ergebnisse der Stimulationstests unter anderem durch Adipositas beeinflusst werden (Argente et al., 1997, Stanley et al., 2009, Lee and Hwang, 2011). Dies führt zu einem hohem Risiko für falsch-positive Ergebnisse (Henry, 2020). Zudem werden unterschiedliche, zum Teil arbiträr bestimmte und meist nicht ausreichend in klinischen Studien validierte Cut-off-Werte verwendet (Wagner et al., 2014, Binder et al., 2011).

Auch über die Messung der endogenen GH-Sekretion gibt es keinen generellen Konsensus. Es herrscht sowohl Uneinigkeit über die Kriterien zur Beurteilung der Nachtsekretion (maximaler GH-Peak, Mittelwert, Amplitude, Anzahl der Peaks, AUC, Dauer der Untersuchungsperiode und Abstand zwischen den einzelnen Bestimmungen) (Spiliotis et al., 1984, Zadik et al., 1992a, Kriström et al., 2001), als auch über Indikation zur Durchführung an sich (Grimberg et al., 2016). Einige Autoren kritisieren die limitierte Sensitivität und Spezifität der Spontansekretion (Lanes, 1989, Rose et al., 1988). Diese Limitation der Spontansekretion ist nach Lennartsson et al. abhängig vom gewählten Cut-off (Lennartsson et al., 2020).

Die Reproduzierbarkeit der endogenen Spontansekretion liegt über der von pharmakologischen Stimulationstests (Zadik et al., 1990a, Tassoni et al., 1990, Donaldson et al., 1991). Es existiert eine starke Korrelation zwischen der Körperhöhe, der HV und der Spontansekretion (Albertsson-Wikland and Rosberg, 1988, Kerrigan et al., 1990, Spadoni et al., 1988). Es existiert auch eine positive Korrelation zwischen der spontanen Nachtsekretion und der Konzentration von IGF-1 und IGFBP-3, welche die Korrelation dieser Konzentrationen zu Stimulationstests zu übersteigen scheint (Rosenfeld et al., 1995, Bercu et al., 1986). Stimulationstests reflektieren nicht die endogene GH-Sekretion, weshalb die Erhebung der Spontansekretion bei der Identifizierung von kleinwüchsigen Kindern, die gut auf eine GH-Therapie ansprechen, effektiver

sein könnte als die Diagnostik anhand von Stimulationstests (Bercu et al., 1986, Zadik et al., 1990b). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Kriström et al. nach denen der höchste GH-Peak der Spontansekretion ein besserer Prädiktor für das Therapieansprechen ist als ein Stimulationstest (Kriström et al., 2001). Zur Beurteilung der spontanen Nachtsekretion wird der Mittelwert, als der sensibelste und spezifischste Parameter, in Kombination mit dem höchsten GH-Peak, welcher die höchste Spezifität zur Differenzierung zwischen NSD und nicht-NSD aufweist, empfohlen (Sydlik et al., 2017).

Werden sowohl Stimulationstests als auch die Evaluation der Spontansekretion durchgeführt, lässt sich die Rate an falsch-positiven Ergebnissen senken (Cacciari et al., 1992, Radetti et al., 2003). Um die verbleibende Unsicherheit nach der Stimulationstestung und der Erfassung der Spontansekretion zu minimieren, ist eine genaue Evaluation der klinischen und auxologischen Situation vor Beginn der GH-Therapie wichtig (Tassoni et al., 1990).

### **1.2.3 Therapie**

Seit den 1980ern kann rekombinantes GH gentechnologisch hergestellt werden (Flodh, 1986). Das rekombinante GH wird in einer gewichtsadaptierten Dosis von 25-35 µg/kg KG/Tag einmal täglich abends subkutan injiziert. Ziel der Therapie liegt darin, die Körperhöhe bereits in der Kindheit zu normalisieren und eine Erwachsenenkörperhöhe im familiären Zielbereich zu erreichen. Ein guter Marker für das Therapieansprechen ist ein Anstieg der HV nach Therapiebeginn, auch Aufholwachstum genannt, und die Veränderung der Körperhöhe in SDS. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und an den individuellen GH-Bedarf angepasst. Da sich dieser im Laufe des Lebens ändert, sollte im Rahmen von drei- bis sechsmonatlichen Kontrollen eine genaue Einstellung durch klinische und laborchemische Untersuchung vorgenommen werden (GH Research Society, 2000). IGF-Werte sollten innerhalb des altersentsprechenden Referenzbereichs liegen, da erhöhte Inzidenzen von malignen Erkrankungen mit einer höheren IGF-Serumkonzentration einhergehen können (Juul, 1999).

Es ist umstritten, wann die Therapie beendet werden soll, in der Regel wird diese nach dem Ende des Längenwachstums pausiert, das heißt nach Erreichen der Fast-Erwachsenenkörperhöhe (<2 cm/Jahr) und einem Knochenalter über 16 Jahren bei Jungen bzw. über 14 Jahren bei Mädchen (Ranke, 1995).

Positive Auswirkungen hat die GH-Therapie dabei nicht nur auf das Wachstum, es konnte gezeigt werden, dass auch die Knochendichte und der Fettstoffwechsel günstig beeinflusst werden. So konnten nach einem Therapiejahr eine Abnahme des Körperfettanteils und eine Zunahme der Magermasse sowie der Fitness der Kinder gezeigt werden (Baum et al., 1996, Hoffman et al., 2004, Svensson et al., 2003). Auch hat die GH-IGF-Achse vermutlich Einfluss auf die Entwicklung des ZNS, weshalb nach Therapiebeginn eine Verbesserung der kognitiven Entwicklung und ein Anstieg des Intelligenzquotient beobachtet werden konnte (van Pareren et al., 2004).

Zwei große, multizentrische Langzeitstudien, die National Cooperative Growth Study (NCGS) (Bell et al., 2010) und die Kabi International Growth Study (KIGS) (Wilton, 1999), evaluierten die Anwendung von GH über mehrere Jahrzehnte. Aus diesen Langzeitstudien geht hervor, dass es sich um ein sehr sicheres Medikament handelt, mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind sehr selten. Zu den möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören, neben lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle, unter anderem ein idiopathisch erhöhter Hirndruck (Pseudotumor cerebri), Epiphyseolysis capitis femoris (Darendeliler et al., 2007) und Skoliose (Haidar et al., 2011). Gelegentlich konnte das Auftreten einer Insulinresistenz unter GH-Therapie beobachtet werden, hierfür liegen allerdings widersprüchliche Daten vor (Cutfield et al., 2000, Bell et al., 2010). Auch ist es umstritten, ob unter der Behandlung mit Wachstumshormon ein erhöhtes Risiko für eine Leukämie, ein anderes Malignom oder ein Rezidiv eines Malignoms besteht und ob die GH-Therapie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Carel et al., 2012, Erfurth, 2013, Ergun-Longmire et al., 2006, Sävendahl et al., 2012). In aktuellen Studien zeigt sich jedoch kein Hinweis auf eine erhöhte Mortalität bzw. ein erhöhtes Risiko für Malignome (Child et al., 2019b, Allen et al., 2016).



#### 1.2.4 Neurosekretorische Dysfunktion

Der Wachstumshormonmangel durch Neurosekretorische Dysfunktion (NSD) wurde erstmals 1984 von Spiliotis et al. (1984) beschrieben. Zur Häufigkeit der NSD gibt es in der Literatur verschiedene Angaben: Ranke et al. berichtete von einer Prävalenz von 10 % der mit GHD diagnostizierten Kinder (Ranke et al., 2018), während bei Zadik und Kowarski von 45 % der kleinwüchsigen Kinder in Israel und einer daraus hervorgehenden Prävalenz von 4:1000 Kindern in der gescreenten Population die Rede war (Zadik and Kowarski, 1989).

NSD ist definiert als eine verminderte Spontansekretion von Wachstumshormon bei Vorhandensein einer normalen reaktiven Sekretion auf Stimulation im Rahmen eines endokrinen Tests (Spiliotis et al., 1984). Die Patienten fallen durch eine verminderte HV, verzögerte Knochenreifung und Verminderung des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1) auf. Sie entwickeln einen Kleinwuchs und verlassen den Perzentilbereich ihrer familiären Zielgröße (Radetti et al., 2003, Rochiccioli et al., 1990, Bercu et al., 1986, Zadik et al., 1985b, Bercu and Diamond Jr, 1986). Differentialdiagnostisch muss die NSD von dem klassischen Wachstumshormonmangel (GHD, growth hormone deficiency) und anderen Ursachen wie z.B. syndromalen, ossären und organischen Kleinwuchs abgegrenzt werden (Binder et al., 2014), siehe hierzu auch Tab. 1 in Kapitel 1.2. Dabei stellt die NSD neben der klassischen GHD die einzige alternative Ursache des idiopathischen Wachstumshormonmangels dar (Binder, 2014).

Da historische Kurzzeit-Studien bei NSD einen signifikanten Anstieg der HV im ersten Behandlungsjahr berichteten, wurde die Behandlung mit GH empfohlen und seit Jahrzehnten auch durchgeführt (Radetti et al., 2003, Rochiccioli et al., 1990, Hernandez et al., 1991, Sydlik et al., 2017, Spiliotis et al., 1984). In den neuen amerikanischen Leitlinien zur GH-Therapie wurde die NSD aus dem Indikationsspektrum für die GH-Therapie herausgenommen. Die Begründung war der Mangel an publizierten Erwachsenenkörperhöhen der unter dieser Indikation behandelten Patienten (Grimberg et al., 2016). Die wenigen bisher vorhandenen Studien, welche die Erwachsenenkörperhöhe der NSD-Patienten

erfassten, zeigten hingegen, dass eine GH-Therapie bei diesen Patienten einen vergleichbaren Effekt wie bei Patienten der Diagnose GHD erzielte (Radetti et al., 2003, Sydlik et al., 2017, Heydt, 2015a).

Obwohl die Erwachsenenkörperhöhe als Endpunkt der GH-Therapie von hoher Relevanz für die Indikationsstellung ist, ist die Datenlage zur NSD unzureichend (Grimberg et al., 2016, Hernandez et al., 1991, Hintz, 1995, Caiulo et al., 2017).

### 1.3 Fragestellung und Studienziele

Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Indikationsstellung der GH-Therapie anhand der Patientenakten und die Erfassung der Erwachsenenkörperhöhen von allen NSD-Patienten. Zudem sollte ein Vergleich mit GHD-Patienten erfolgen, die unter der Diagnose idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD) behandelt wurden.

Folgende Parameter wurden untersucht:

- Natürlicher Wachstumsverlauf bis zum Therapiebeginn  
(Fragestellung: Lag tatsächlich eine Wachstumsstörung vor?)
- Knochenalter, IGF-1-Spiegel und Körperhöhe im Vergleich zur Zielgröße zu Beginn der GH-Therapie  
(Fragestellung: Passten die Charakteristika zu einem GH-Mangel?)
- Wachstumsgeschwindigkeitsveränderung und Aufholwachstum in den ersten fünf Behandlungsjahren mit GH  
(Fragestellung: Führte die GH-Therapie tatsächlich zu einer deutlichen Steigerung des Wachstums und dem Erreichen einer Körperhöhe im familiären Zielbereich?)
- Erwachsenenkörperhöhe  
(Fragestellung: War die Therapie erfolgreich: Wurde die familiäre Zielgröße erreicht?)

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Der Studienplan wurde der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen zur Begutachtung vorgelegt und unter der Projektnummer 250/2018B02 genehmigt.

### **2.2 Studiendesign**

Die monozentrische Longitudinalstudie diente der retrospektiven Überprüfung der Indikationsstellung der GH-Therapie anhand der Patientenakten und der prospektiven Erfassung der Erwachsenenkörperhöhen von allen Patienten, die unter der Diagnose NSD in Tübingen zwischen 1990 und 2017 mit GH behandelt worden sind. Die Daten wurden aus den Patientenakten entnommen. Zur Bestimmung der Erwachsenenkörperhöhe, die bei den meisten Patienten nicht dokumentiert war, wurden die Patienten über die in den Akten hinterlegten Adressen der Patienteltern kontaktiert und zur Studienteilnahme eingeladen. Nach Einwilligung zur Studie erfolgte die Messung der Erwachsenenkörperhöhe zu Hause bei den Patienten mit einem mobilen Stadiometer oder in der Klinikambulanz am fest montierten Stadiometer. Zudem wurde zur Erfassung des Wachstums als Neugeborenes, Säugling und Kleinkind die Körperhöhe dem gelben Kinderuntersuchungsheft entnommen. Die Daten aller Patienten mit vorliegender Erwachsenenkörperhöhe wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Einzelne, fehlende Werte in den Patientenakten führten nicht zu einem Ausschluss aus der Studie.

Zum Vergleich des Therapieansprechens und der Erwachsenenkörperhöhe wurden die Daten einer Kontrollgruppe aus GHD-Patienten, die im selben Zeitraum in Tübingen mit GH behandelt wurden und bei denen eine Erwachsenenkörperhöhe oder eine Fast-Erwachsenenkörperhöhe vorhanden war, aus den Patientenakten entnommen.

Das Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe war dabei in beiden Populationen definiert über ein Wachstum  $< 0,4$  cm pro Jahr, das Erreichen der Fast-Erwachsenenkörperhöhe war definiert über ein Wachstum  $< 2$  cm pro Jahr.

### **2.3 Patienten & Patientengruppen**

#### **2.3.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit NSD oder GHD. In beiden Kohorten war zur Diagnosestellung eine Körperhöhe unterhalb des Perzentilbereichs der Zielgröße, die sich weiter von dem Perzentilbereich der Zielgröße entfernte und / oder eine Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. HV-Perzentile Voraussetzung. Zusätzlich mussten ein vermindertes Knochenalter (Reifungsverzögerung  $> 1SD$ ), sowie verminderte Serumspiegel für IGF-1 und / oder IGFBP-3 ( $< -1$  SDS) vorliegen (Binder et al., 2014).

Die Diagnose NSD wurde gestellt, wenn zusätzlich zu den genannten Kriterien eine verminderte spontane Nachtsekretion von Wachstumshormon bei Vorhandensein einer normalen Reaktion auf Stimulation im Rahmen eines endokrinologischen Tests mit Arginin oder Insulin vorlag.

Die Diagnose GHD konnte gestellt werden, wenn zwei Wachstumshormon-Stimulationstests pathologisch waren oder ein pathologischer GH-Stimulationstest und eine verminderte spontane Nachtsekretion von Wachstumshormon vorlag.

Cut-off-Werte für Wachstumshormon lagen dabei bei  $7,1$  ng/ml im Arginin-Test und bei  $6,1$  ng/ml im Insulin-Test. Die Messung der nächtlichen Spontansekretion wurde als pathologisch gewertet, wenn der Peak  $7,8$  ng/ml und der Mittelwert aller Messungen  $3,1$  ng/ml unterschritt. Die in der vorliegenden Studie verwendeten hausinternen Cut-off-Werte wurden auf Basis einer retrospektiven Analyse von Binder et al. gewählt (Binder et al., 2011, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, 2020). Die Messung der nächtlichen

Spontansekretion begann abends zwischen 18 und 22 Uhr und wurde meist am nächsten Morgen um 6 Uhr beendet, wobei über eine Venenverweilkanüle alle 30 min Blut abgenommen wurde. Der Stimulationstest erfolgte morgens am nüchternen Kind nach mindestens 6-stündigen nächtlichen Fastens unter standardisierten Bedingungen bei sorgfältiger Überwachung (Binder et al., 2014).

Vor dem Beginn der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon wurden bei den Patienten zusätzliche Erkrankungen wie Chromosomenanomalien und Malabsorptionsstörungen ausgeschlossen und ein MRT des ZNS durchgeführt, um einen Tumor und eine Fehlbildung der Hypothalamus-/Hypophysenregion auszuschließen.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns befand sich keiner der Patienten in der Pubertät. Die Pubertätsentwicklung wurde nach Tanner beurteilt (Tanner and Whitehouse, 1976).

Die Applikation des Wachstumshormons erfolgte abends, subkutan, in individueller, gewichtsadaptierter Dosis. Um die Wachstumshormon-Dosis besser vergleichen zu können, wurden für alle Werte die Dosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  berechnet. Vor 2001 wurde die Dosis in Internationalen Einheiten angegeben, weshalb die Werte entsprechend in mg umgerechnet wurden ( $1 \text{ mg} = 3 \text{ IU}$ ).

Die Einteilung der Patienten mit NSD in zwei Kohorten – Patienten, die alle Diagnosekriterien einer NSD erfüllen (NSD 1) und Patienten, die einzelne Diagnosekriterien nicht erfüllen (NSD 2) – erfolgte anhand der Diagnosekriterien der AWMF-Leitlinie von 2014 (Binder et al., 2014).

### **2.4 Studienkohorte**

#### **2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie war, abgesehen vom schriftlichen Einverständnis der nun erwachsenen Patienten, die Diagnose NSD. Hierfür musste insbesondere eine verminderte nächtliche Spontansekretion bei Vorhandensein eines unauffälligen GH-Stimulationstests vorliegen. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormon in der Universitätsklinik Tübingen sowie der Ausschluss von Mangelernährung, System-/ Organerkrankungen und anderen Ursachen des Kleinwuchses. Das einzige Ausschlusskriterium dieser Studie war ein noch nicht abgeschlossenes Wachstum ( $HV > 4\text{cm/y}$ ).

#### **2.4.2 Patientenflow**

67 Patienten, die zwischen 1990 und 2017 in der Universitätsklinik Tübingen mit Wachstumshormon unter der Diagnose NSD therapiert wurden, konnten mittels eines Screenings aller Akten identifiziert werden. 35 dieser Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie die Cut-off-Werte der GH-Diagnostik retrospektiv nicht vollständig erfüllten. Bei 17 der Patienten lag lediglich der GH-Peak der nächtlichen Spontansekretion über dem Cut-off-Wert, während bei 14 Patienten sowohl der Mittelwert als auch der Peak der nächtlichen GH-Spontansekretion über dem Cut-off-Wert lagen. Bei einer Person lag der GH-Stimulationstest unter dem Cut-off-Wert. Bei einer Patientin fehlte die Dokumentation der Ergebnisse der GH-Testung in der Akte. Bei zwei Patienten konnte eine alternative Ursache des Kleinwuchses (SGA bzw. Familiärer Kleinwuchs) identifiziert werden. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da er an einem Tethered-Cord-Syndrom erkrankt war. Bei sechs Patienten war das Wachstum noch nicht abgeschlossen, sodass diese ebenfalls ausgeschlossen wurden. Auf einzelne Patienten traf mehr als nur ein Ausschlusskriterium zu.

25 Patienten mit der Diagnose NSD wurden im Rahmen der Studie kontaktiert. Hiervon nahmen 21 Patienten (3 weibliche und 18 männliche Patienten) an der Studie teil, sodass die Erwachsenenkörperhöhe dieser Patienten erfasst werden konnte. Bei vier der Patienten konnte keine Messung der Erwachsenenkörperhöhe erfolgen, bei zwei der Patienten aufgrund von Migration und bei zwei Patienten aufgrund von Ablehnung der Studienteilnahme.

Zum Vergleich mit den GHD-Patienten wurden ausschließlich die Daten der männlichen NSD-Patienten betrachtet, da es nur drei weibliche NSD-Patientinnen gab.

### **2.5 Vergleichsgruppe**

Zum Vergleich des Therapieansprechens und der Erwachsenenkörperhöhe wurden die Daten einer Kontrollgruppe aus männlichen GHD-Patienten, die im selben Zeitraum in Tübingen mit GH behandelt wurden und bei denen eine Erwachsenenkörperhöhe oder eine Fast-Erwachsenenkörperhöhe vorhanden war, aus einer im Rahmen der „Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood“-Studie erhobenen Datenbank entnommen und anhand der Patientenakten ergänzt. Die Daten der Patienten wurden bereits zum Teil in der Studie „Auxology-based-cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood“ (Binder et al., 2011) veröffentlicht.

#### **2.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichsgruppe**

Nach (Binder et al., 2011) wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die unter der Diagnose eines isolierten GHD eine GH-Therapie mit rhGH in einer Dosierung von  $< 40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  erhielten. Die HV vor Therapiebeginn sollte für mindestens 6 Monate dokumentiert unter der 25. Perzentile nach Prader liegen. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine Körperhöhe bei Therapiebeginn, die mehr als 1,5 SD unter der Zielgröße lag und ein Alter bei Therapiebeginn

zwischen 4 und 9 Jahren. Zudem wurde in die Studie integriert, wer ein effizientes Aufholwachstum während der GH-Therapie aufwies, definiert als eine Körperhöhe, die am Ende des Aufholwachstums weniger als 1,3 SD unter der Zielgröße lag.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einer zusätzlichen, mit einem GH-Mangel assoziierten, Diagnose sowie alle Kinder mit einer Geburtslänge und einem Geburtsgewicht, das weniger als -2 SDS betrug. Auch wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen keine Information zu den Körperhöhen der Eltern vorlag. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein Pubertätsbeginn vor dem Ende des Aufholwachstums.

### **2.5.2 Patientenflow der Vergleichsgruppe**

Es wurden 349 Patienten zwischen 1985 und 2005 in Tübingen mit isoliertem GHD in der Klinik diagnostiziert und mit GH therapiert. Nach Durchsicht der Akten wurden 100 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unter 4 oder über 9 Jahre alt waren. Bei 47 Patienten wurde das spontane Wachstum vor Therapiebeginn weniger als 6 Monate beobachtet, sodass unzureichend dokumentiert war, dass eine prätherapeutische HV unter der 25. Perzentile vorlag. Bei 40 Patienten lag ein multipler Hypophysenhormonmangel vor. 33 der Patienten zeigten vor Therapiebeginn kein Perzentil-flüchtiges Wachstum, während 14 Patienten ein unzureichendes Aufholwachstum während der GH-Therapie zeigten. Bei 30 Patienten lag ein anderer Grund zum Ausschluss aus der Studie vor. Einzelne Patienten erfüllten mehr als ein Kriterium (Binder et al., 2011). Für dies Vergleichsgruppe dieser Dissertation wurden außerdem alle weiblichen Patientinnen (n = 20) aus der Studie ausgeschlossen.

Von 32 männlichen Patienten mit der Diagnose GHD konnte eine Erwachsenenkörperhöhe (n = 19) bzw. eine bei Fast-Erwachsenenkörperhöhe (n = 13) aus den Akten entnommen werden.



## 2.6 Erfasste Parameter

### 2.6.1 Geburt und Eltern

Zur Bestimmung der Geburtsmaße und der Zielgröße wurden folgende Werte aus der Patientenakte und dem Kinderuntersuchungsheft entnommen bzw. berechnet und dokumentiert:

- Geburtsdatum
- Geschlecht (m/w)
- Gestationsalter (SSW in w)
- Länge (cm), Gewicht (g) und Kopfumfang (cm) bei Geburt
- Umstände der Geburt (Kaiserschnitt / Beckenendlage) (ja/nein)
- Körperhöhe des Vaters und der Mutter (cm)
- Zielgröße (cm) nach Tanner (Tanner, 1985)

$$\text{Zielgröße} = \frac{\text{Größe Mutter [cm]} + \text{Größe Vater [cm]}}{2} + 6,5 \text{ cm bei Jungen}$$

– 6,5 cm bei Mädchen

*Formel 1: Berechnung der familiären Zielgröße nach Tanner (Tanner, 1985).*

### 2.6.2 Auxologische Verlaufsdaten anhand der Früherkennungsuntersuchung

Zur Erfassung des natürlichen Wachstumsverlaufs als Neugeborenes, Säugling und Kleinkind wurden dem gelben Kinderuntersuchungsheft bei U5, U6, U7 und U8 folgende Parameter entnommen:

- Datum
- Alter (y)
- Körperhöhe (cm)

### 2.6.3 Endokrinologische Untersuchungen

Um die Diagnosestellung und das Ansprechen auf die Therapie beurteilen zu können, wurden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der endokrinologisch-pädiatrischen Ambulanz, bei Therapiebeginn, ein/ zwei/ drei/ vier/ fünf Jahr(e) nach Therapiebeginn (bei den Patienten der GHD Kohorte ein Jahr nach Therapiebeginn), sechs Monate vor Ende des Aufholwachstums und am Ende des Aufholwachstums folgende Werte aus der Patientenakte erfasst:

- Untersuchungsdatum
- Alter (y)
- Körperhöhe (cm), Gewicht (kg), Kopfumfang (cm),  
Body-Maß-Index (kg/m<sup>2</sup>)
- HV (cm/y)
- tatsächliches Alter und Knochenalter der linken Hand (y)  
nach Greulich & Pyle (Greulich et al., 1959)
- IGF-1 (ng/ml), IGFBP-3 (ng/ml),
- AP IFCC (U/l),
- T4 (µg/dl), fT4 (pmol/l)
- FSH und LH (IU/l)
- Dosis GH (mg), Injektionen/Woche, Dosis/kg KG/d (µg)
- GH-Peak bei Stimulation durch Arginin-/ Insulin-Test (ng/ml),
- GH-Nachrhythmik (Spontanpeak und Mittelwert Nachrhythmik (ng/ml))

Es wurden Abweichungen der Termine von bis zu  $\pm 6$  Monaten akzeptiert.

Das Ende des Aufholwachstums wurde definiert als ein Sistieren des nach Therapiebeginn eingetretenen Anstiegs der Wachstumsgeschwindigkeit zurück zu einem Perzentil-parallelem Wachstum.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens im ersten Jahr nach Start der GH-Therapie wurde die tatsächliche HV im ersten Therapiejahr mit der vorgesehenen HV nach Rankes mathematischem Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens (iGRO) (Ranke et al., 1999) berechnet. Dabei fließen das Geburtsgewicht, die GH-Dosis sowie Alter, Gewicht und Abstand zur Zielgröße bei Therapiebeginn in die Prädiktion mit ein. In dieser Arbeit kam die iGRO-Formel ohne die maximale GH-Sekretion nach Stimulation zur Anwendung, um einen rechnerischen Vorteil der NSD-Patienten zu vermeiden. Per definitionem hatten die NSD-Patienten eine hohe GH-Sekretion nach Stimulation, welche mit einer geringeren Wachstumsraten-Erwartung im ersten Therapiejahr einhergeht. Als Zielbereich wurde der berechnete studentized residual (SR) > -1 nach der iGRO-Formel definiert.

$$HV - \text{Vorhersage} = 12,41 - (0,36 * A) + (0,47 * B) + (1,54 * C) - (0,6 * D) + (0,28 * E)$$

*Formel 2: Berechnung der zu erwartenden HV nach iGRO-Formel (ohne maximale GH-Sekretion nach Stimulation) (Ranke et al., 1999).*

*A = Alter bei Therapiebeginn (y), B = Geburtsgewicht (SDS), C = GH-Dosis (In IU/kg\*Woche), D = Abstand zum Ziel bei Therapiebeginn (SDS), E = Körpergewicht bei Therapiebeginn (SDS).*

$$SR = \frac{(\text{Tatsächliche HV nach einem Therapiejahr}) - (HV - \text{Vorhersage})}{1,72^\circ}$$

*Formel 3: Berechnung des Studentized residual (SR) nach iGRO-Formel (ohne maximale GH-Sekretion nach Stimulation) (Ranke et al., 1999). HV in cm/y, °= entspricht SD der HV-Vorhersage in cm/y*

Zudem wurden die HV-Zielkurven von Bakker et al. zum Vergleich und zur Evaluation der HV im ersten Therapiejahr herangezogen (Bakker et al., 2008), hier galt eine HV > Mittlere HV -1 SD als erfolgreiches Therapieansprechen. Die Zielkurven von Bakker et al. beruhen auf Alter, Geschlecht und Diagnose.

Erfasst wurde zudem der Zeitpunkt des Therapieendes sowie die Erwachsenenkörperhöhe (cm), definiert als ein Wachstum  $\leq 0,4$  cm/y, um den Therapieerfolg evaluieren zu können. Für den Fall, dass keine

Erwachsenenkörperhöhe erfasst werden konnte, wurde die Fast-Erwachsenenkörperhöhe dokumentiert (Wachstum  $\leq 2$  cm/y).

Die radiologischen MRT-Schädel-Befunde wurden aufgezeichnet, um eine morphologische Ursache des GH-Mangels auszuschließen. Dabei lag der Fokus darauf, ob eine Ektopie der Neurohypophyse oder eine andere schwere Fehlbildung vorlag.

Auch wurde der Pubertätsbeginn festgehalten, um ein therapiebedingtes Aufholwachstum vom pubertätsbedingten Aufholwachstum zu differenzieren. Als Pubertätsbeginn galt dabei ein Brustentwicklungsstadium  $\geq$  B2 nach Tanner bei Mädchen bzw. ein Hodenvolumen  $> 3$  ml ( $\geq$  G2) bei Jungen (Tanner and Whitehouse, 1976).

Zum Ausschluss alternativer Ursachen eines GH-Mangels wurden die zusätzlichen Diagnosen der Patienten erfasst.

## **2.7 Methoden**

### **2.7.1 Laborparameter**

#### **2.7.1.1 Wachstumshormon (GH)**

Die Messung des GH im Serum [ng/ml] erfolgte via Radioimmunoassay (RIA) mit polyklonalen Kaninchen-Antikörpern. Seit 2004 wurde hierfür das rekombinante humane GH-Standard 98/574 (1 mg = 3 U) verwendet. Die Inter-Assay-Varianz belief sich dabei durchschnittlich auf 8,7 %, die Intra-Assay-Varianz auf 5,5 %. Der Messbereich lag zwischen 0,8-100 ng/ml.

Von 1998 bis 2004 wurde das rekombinante humane GH-Standard 88/624 verwendet (1 mg = 3 U), von 1994 bis 1998 das GH-Standard 80/505 (1 mg = 2,59 U), vor 1994 das Standard 66/217 (1 mg = 2 U). Die GH-Werte wurden entsprechend korrigiert.

#### **2.7.1.2 Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-I (IGF-1)**

Die IGF-1-Serumwerte [ng/ml] wurden ebenfalls mit einem RIA unter Verwendung eines rekombinanten humanen IGF-1-Standards und polyklonalen Kaninchen-Antikörpern ermittelt. Die durchschnittliche Inter-Assay-Varianz betrug 8,9 %, die Intra-Assay-Varianz 7,0 %. Die untere Nachweisgrenze war 7,5 ng/ml.

#### **2.7.1.3 Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor Bindungsprotein-3 (IGFBP-3)**

Zur Bestimmung der IGFBP-3 Werte [ng/ml] wurde ein RIA mit polyklonalen Kaninchen-Antikörpern und einem nativen humanen IGFBP-3 Standard verwendet. Die Inter-Assay-Varianz lag durchschnittlich bei 10,0 %, die Intra-Assay-Varianz lag bei 6,0 %. Hier befand sich der Messbereich zwischen 100-12.000 ng/ml.

#### 2.7.1.4 Freies Thyroxin (fT4)

Blutspiegel des fT4 [pmol/l] wurden mithilfe eines Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) gemessen.

#### 2.7.2 Anthropometrie

Die Körperhöhe wurde in der Klinik mithilfe eines fest montierten Stadiometers (System „Dr. Keller I“, Längenmesstechnik GmbH Limbach-O bzw. Prof. Heinze, Ulmer Stadiometer, Busse Design, Elchingen, Germany) erhoben. Bei den Patienten zu Hause ist die Messung mit Hilfe eines mobilen Stadiometers (System „seca 217“, seca GmbH & Co. KG) erfolgt. Es wurde auf einen geraden Stand mittig zum Messstab sowie auf Kontakt der Fersen mit der Wand und einer Waagerechten zwischen Augenwinkel und Ohr (Frankfurter Linie) geachtet. Die Messung erfolgte barfuß im Stehen, wobei die Körperhöhe in Zentimeter mit einer Messgenauigkeit von 1 mm erfasst wurde.

Das Körpergewicht, in Kilogramm und einer Messgenauigkeit von 100 g, wurde in Unterwäsche auf einer geeichten digitalen Säulenwaage (Seca professional, seca GmbH & Co. KG) gemessen. Auf gleichmäßige Belastung der Waage und einen ruhigen Stand ohne Festhalten wurde geachtet.

Die HV wurde mit folgender Formel berechnet:

$$HV = \frac{\Delta \text{Körperhöhe [cm]}}{\text{Zeitintervall [a]}}$$

Formel 4: Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit (HV).

### 2.7.3 Statistische Methoden

Sämtliche verwendete Daten wurden vor der Auswertung in Microsoft Excel für Mac (Version 15.33) und einer Access-Datenbank (Microsoft 2010) gesammelt. Dies erfolgte durch manuelles Übertragen aus Papier- und Scan-Patientenakten. Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel und SPSS (Version 25) sowie JMP 14 durchgeführt.

#### 2.7.3.1 Standard-Abweichungs-Score (SDS)

Der Standard-Abweichungs-Score (=Standard Deviation Score/SDS), auch Z-Score, erlaubt einen alters- und geschlechtsunabhängigen Vergleich der Messwerte. Er gibt den Abstand des Wertes zum Mittelwert der Referenzpopulation an und hat bei vorliegender Normalverteilung einen direkten Bezug zu den Perzentilen. Der Normalbereich umfasst dabei definitionsgemäß SDS Werte zwischen -2 und +2.

$$SDS = \frac{(\text{Messwert} - \text{alters- und geschlechtsentsprechender MW})}{\text{alters- und geschlechtsentsprechende SD}}$$

*Formel 5: Berechnung des Standard Deviation Scores (SDS).  
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung*

Der Vergleich des Geburtsgewichts und der Geburtsgröße wurde nach Niklasson et al. durchgeführt (Niklasson et al., 1991). Die in der endokrinologischen Ambulanz gemessene Körperhöhe, das Körpergewicht und die Wachstumsgeschwindigkeit wurden mit altersentsprechenden Normwerten nach Prader verglichen (Prader et al., 1989). Die SDS-Werte von IGF-1 und IGFBP-3 wurden nach Ranke et al. berechnet (Ranke et al., 2000).

### 2.7.3.2 Analyse

Die deskriptive Statistik ermöglicht den Vergleich der auxologischen und laborchemischen Parameter der Patienten. Hier wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das Minimum und das Maximum berechnet. Anschließend wurden die Parameter sowie deren Veränderung im zeitlichen Verlauf graphisch analysiert. Dabei sind die Boxplots wie folgt aufgebaut: die Box des Boxplot zeigt das obere und untere Quartil und den Interquartilabstand (IQA), der Strich in der Box den Median und die Whisker das Minimum und Maximum innerhalb des 1,5-fachen IQA. Die Punkte stellen milde Ausreiser ( $IQA \cdot 1,5$  bis  $IQA \cdot 3,0$ ), die Sterne extreme Ausreiser ( $>IQA \cdot 3,0$ ) dar.

Für die analytische Statistik wurde, aufgrund der kleinen Populationsgröße, die Grundgesamtheit der Stichproben anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Von einer Normalverteilung wurde bei einem  $p > 0,05$  ausgegangen. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde mithilfe des T-Tests für zwei unabhängige Stichproben geprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Patienten vorlag. Lag keine Normalverteilung vor, wurde zur Prüfung auf einen signifikanten Unterschied der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein statistischer Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  angesehen.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 NSD gesamt

Es wurden 25 Patienten kontaktiert, bei denen von 21 die Erwachsenenkörperhöhe erfasst werden konnte, darunter drei weibliche und 18 männliche Patienten.

Die 21 NSD-Patienten waren bei Erstvorstellung im Median 7,2 Jahre alt (Tab. 2). Die mediane Körperhöhe betrug bei Erstvorstellung -2,90 SDS. Der Therapiebeginn erfolgte bei einer Median-Körperhöhe von -2,73 SDS. Die Substitutionstherapie mit rekombinantem Wachstumshormon wurde im Median mit 7,8 Jahren begonnen und mit 16,3 Jahren pausiert, wobei die Jungen im Median etwas älter waren als die Mädchen (7,9 vs. 6,9 Jahre bei Therapiebeginn, 16,0 vs. 13,6 Jahre bei Therapieende).

**Tab. 2: Beschreibung der NSD-Patienten (n = 21, 3 w, 18 m).**

SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion..

Parameter [Einheit]	n	MW ± SD	Median	Spannweite
Alter bei Erstvorstellung [y]	21	6,5 ± 3,4	7,2	1,0 – 13,8
Alter bei Therapiebeginn [y]	21	7,7 ± 2,8	7,8	2,8 – 14,3
Alter bei Therapieende [y]	21	15,6 ± 2,5	16,3	10,1 – 19,3
Therapiedauer [y]	21	7,8 ± 3,4	7,5	3,3 – 12,3
Körperhöhe bei Erstvorstellung [SDS]	21	-2,90 ± 0,63	-2,73	-4,68 – -2,10
Körperhöhe bei Therapiebeginn [SDS]	21	-2,85 ± 0,57	-2,73	-4,36 – -2,85
Erwachsenenkörperhöhe [SDS]	21	-0,84 ± 0,90	-0,70	-2,81 – +0,48

Bei 19 der 21 Patienten wurde vor Behandlungsbeginn ein MRT der Hypothalamus-Hypophysenregion zum Ausschluss eines ZNS-Tumors oder einer anderen hypophysären Fehlbildung gemacht. Keiner der Patienten hatte einen ZNS-Tumor, eine Ektopie der Neurohypophyse oder eine andere schwere Fehlbildung der Hypophyse. Bei vier der Patienten (21 %) konnte mindestens eine Normvariante der Hypothalamus-Hypophysenregion beobachtet werden (n = 1 Empty Sella, n = 3 hypoplastische Adenohypophyse, n = 2 schmaler

Hypophysenstiel). Ein Patient hatte eine VP-Shuntanlage aufgrund eines posthämorrhagischen Hydrozephalus.

Bei allen Patienten wurden regelmäßig, im Rahmen der halbjährlichen Therapiekontrollen, Untersuchungen der Schilddrüsenhormone vorgenommen. Dabei konnte bei einem der Patienten eine primäre Hypothyreose festgestellt werden. Ein multipler Hormonmangel lag bei keinem der Patienten vor.

Bei keinem der Patienten lag ein intrauteriner Kleinwuchs oder eine alternative Ursache für Kleinwuchs vor.

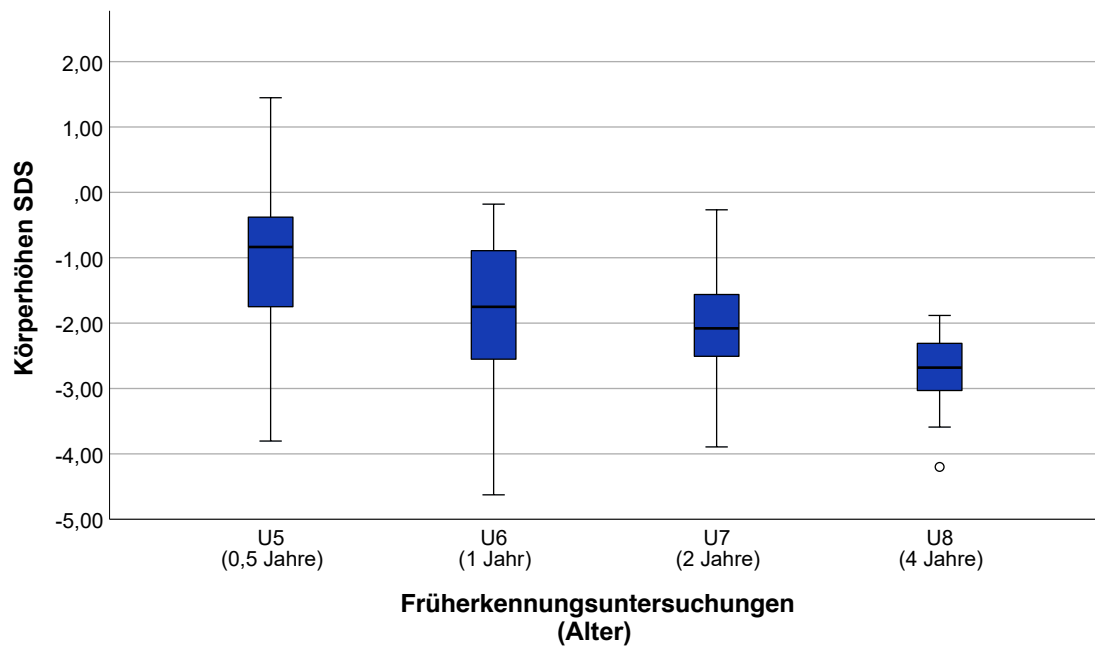
### 3.1.1 Diagnose

Zum Zeitpunkt der Geburt lag bei allen Patienten eine regelrechte Körperhöhe vor (Tab. 3), wobei der kleinste Patient bei Geburt eine Körperhöhe von -2,01 SDS aufwies.

**Tab. 3: Auxologische Daten der 21 NSD-Patienten bei Geburt.**  
 SDS = Standard Deviation Score; SSW = Schwangerschaftswochen;  
 NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

Parameter [Einheit]	n	MW ± SD	Median	Spannweite
Gestationsalter [SSW]	21	39 ± 4	40	26 - 43
Geburtslänge [SDS]	21	-0,25 ± 0,95	-0,28	-2,01 – +1,77
Geburtsgewicht [SDS]	21	-0,62 ± 0,83	-0,54	-2,02 – +1,65
Geburtskopfumfang [SDS]	20	+0,08 ± 0,89	0,00	-2,38 – +1,43

Aus Abb. 3 geht hervor, dass sich die Körperhöhe der Patienten im Laufe der ersten vier Lebensjahre immer weiter vom Normalkollektiv entfernte. So lag die Körperhöhe im Alter von einem halben Jahr im Median noch bei -0,84 SDS und ist bis zum Alter von vier Jahren im Median auf -2,68 SDS gesunken. Der größte Patient hatte im Alter von vier Jahren eine Körperhöhe von -1,88 SDS.



**Abb. 3: Wachstumsverlauf der NSD-Patienten vor Therapiebeginn.**

Spontanes Wachstum von 21 Patienten mit der Diagnose NSD (Neurosekretorische Dysfunktion). Messung im Alter von 0,5 (U5), 1 (U6), 2 (U7), und 4 (U8) Jahren im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung. SDS = Standard Deviation Score.

Anzahl der Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten: U5 = 18; U6 = 20; U7 = 19; U8 = 20.

Bei Therapiebeginn waren die Patienten im Median 7,8 Jahre alt und hatten einen medianen Körperhöhen SDS von -2,73 (Tab. 4). Es lag eine mediane HV von -1,07 SDS vor. Das Knochenalter war in der Mitte um -2,0 Jahre retardiert. Die laborchemische Diagnostik ergab bei allen Patienten eine verminderte IGF-1 sowie eine verminderte IGFBP-3 Konzentration.

**Tab. 4: Auxologische und laborchemische Daten der 21 NSD-Patienten bei Therapiebeginn.**

SDS = Standard Deviation Score; Abstand zum Ziel = (Körperhöhe bei Therapiebeginn – Zielgröße); Wachstumsgeschwindigkeit = ( $\Delta$  Körperhöhe /  $\Delta$  Alter); Knochenalter-Retardierung = (Chronologisches Alter – Knochenalter); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

Parameter [Einheit]	n	MW $\pm$ SD	Median	Spannweite
Alter [SDS]	21	7,7 $\pm$ 3,0	7,8	2,8 – 14,3
Körperhöhe [SDS]	21	-2,85 $\pm$ 0,57	-2,73	-4,36 – -2,29
Abstand zum Ziel [SDS]	21	-2,35 $\pm$ 0,77	-2,37	-3,35 – -0,99
Wachstumsgeschwindigkeit [SDS]	21	-0,94 $\pm$ 1,27	-1,07	-2,86 – +1,90
Knochenalter-Retardierung [y]	21	-2,0 $\pm$ 0,9	-2,0	-3,8 – -0,3
IGF-1 [SDS]	20	-3,70 $\pm$ 1,50	-3,40	-7,48 – -2,05
IGFBP-3 [SDS]	20	-2,06 $\pm$ 0,84	-2,19	-3,85 – -0,53

Die Patienten hatten einen regelrechten Anstieg von GH nach Stimulation mit Arginin und Insulin (mindestens 6,1 / 10,2 ng/ml), jedoch eine verminderte Spontansekretion von GH während der Nacht (Tab. 5). Die mittlere GH-Spontansekretion während der Nacht lag beim Patientenkollektiv im Median bei 2,5 ng/ml, maximal bei 3,6 ng/ml.

**Tab. 5: Wachstumshormon-Diagnostik der 21 NSD-Patienten.**

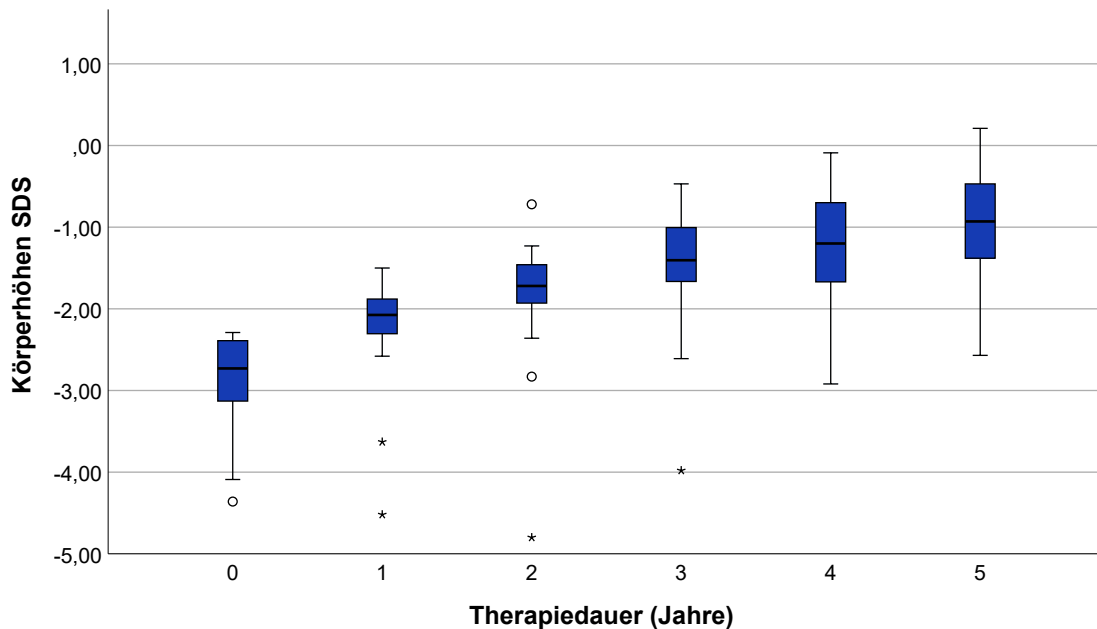
GH = Growth Hormone; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

Parameter [Einheit]	n	MW $\pm$ SD	Median	Spannweite
GH-Anstieg bei Stimulation mit Arginin [ng/ml]	21	13,6 $\pm$ 7,2	11,5	6,1 – 37,8
GH-Anstieg bei Stimulation mit Insulin [ng/ml]	3	12,4 $\pm$ 2,4	12,0	10,2 – 14,9
Mittelwert der spontanen Nachtsekretion [ng/ml]	20	2,5 $\pm$ 0,6	2,5	0,8 – 3,6
Peak der spontanen Nachtsekretion [ng/ml]	21	6,0 $\pm$ 1,6	5,8	1,9 – 8,8



### 3.1.2.1 Körperhöhe

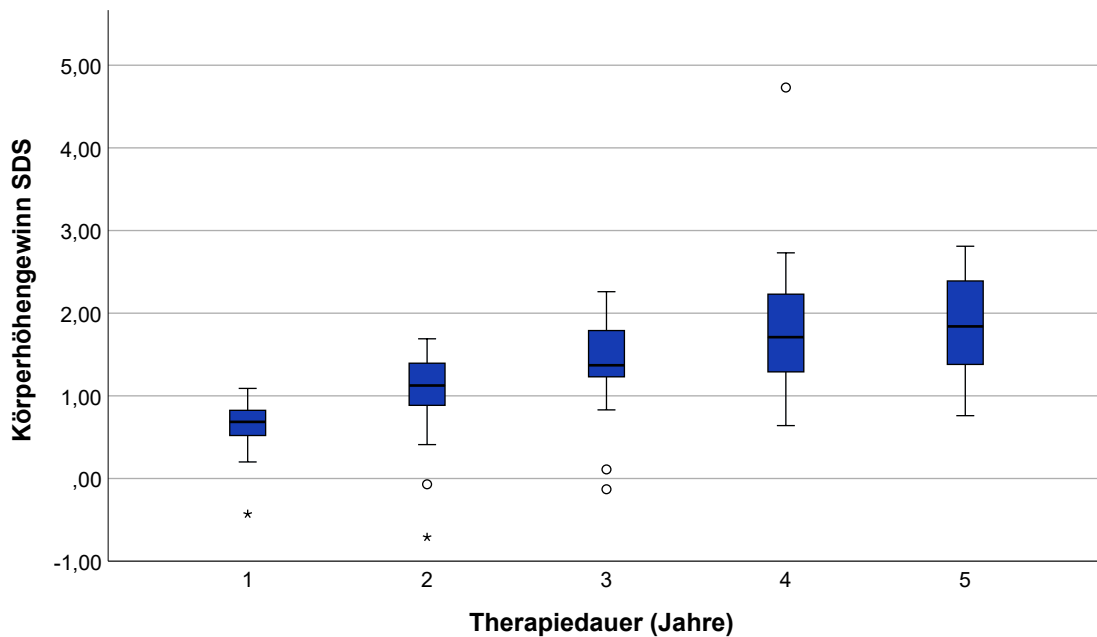
Bei Therapiebeginn lag die mediane Körperhöhe bei -2,73 SDS. Der kleinste Patient bei Therapiebeginn war -4,36 SDS und der größte Patient -2,29 SDS groß (Abb. 5). Im ersten Behandlungsjahr stieg die Körperhöhe im Median auf -2,08 SDS an, verbesserte sich also um 0,69 SDS. Die Körperhöhe verbesserte sich jährlich weiter, sie lag im Median nach zwei Behandlungsjahren bei -1,72 SDS, nach drei bei -1,41 SDS, nach vier bei -1,20 SDS. Nach fünf Behandlungsjahren lag die mediane Körperhöhe bei -0,93 SDS. Folglich fand im Laufe von fünf Jahren Therapie ein Körperhöhengewinn um 1,84 SDS statt.



**Abb. 5: Körperhöhenverlauf (SDS) der NSD-Patienten während der Therapie**  
 Körperhöhe der Patienten mit der Diagnose NSD zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ( $n = 21$ ) und 1 ( $n = 20$ ), 2 ( $n = 20$ ), 3 ( $n = 20$ ), 4 ( $n = 21$ ), 5 ( $n = 18$ ) Jahre nach Therapiebeginn. SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

### 3.1.2.2 Körperhöhengewinn

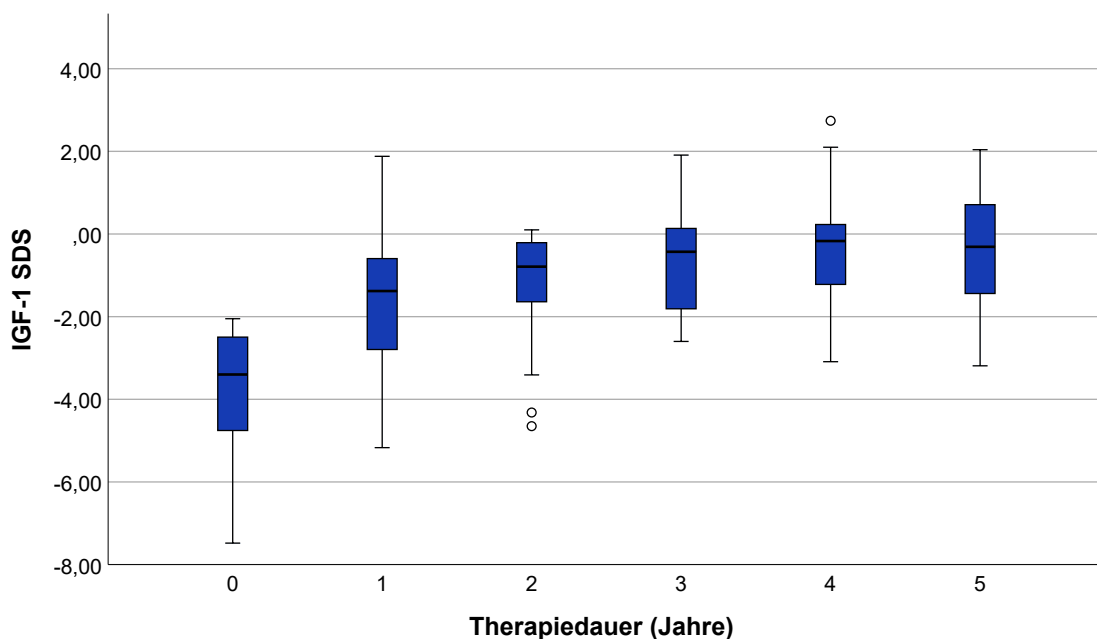
Im ersten Therapiejahr konnte ein Körperhöhengewinn in Relation zum Therapiebeginn von im Median +0,69 SDS erzielt werden. Wie in Abb. 6 dargestellt, lag der Körperhöhengewinn nach zwei Jahren Therapie bei +1,13 SDS, nach drei Jahren bei +1,37 SDS, nach vier Jahren bei +1,59 SDS und nach fünf Jahren auf +1,84 SDS.



**Abb. 6: Kumulativer Körperhöhengewinn der NSD-Patienten während der Therapie.** Körperhöhengewinn der Patienten mit der Diagnose NSD zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ( $n = 21$ ) und 1 ( $n = 20$ ), 2 ( $n = 20$ ), 3 ( $n = 20$ ), 4 ( $n = 21$ ), 5 ( $n = 18$ ) Jahre nach Therapiebeginn. Der Körperhöhengewinn stellt dabei die Differenz der Körperhöhen SDS zum Untersuchungszeitpunktes im Vergleich zum Therapiebeginn dar. SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

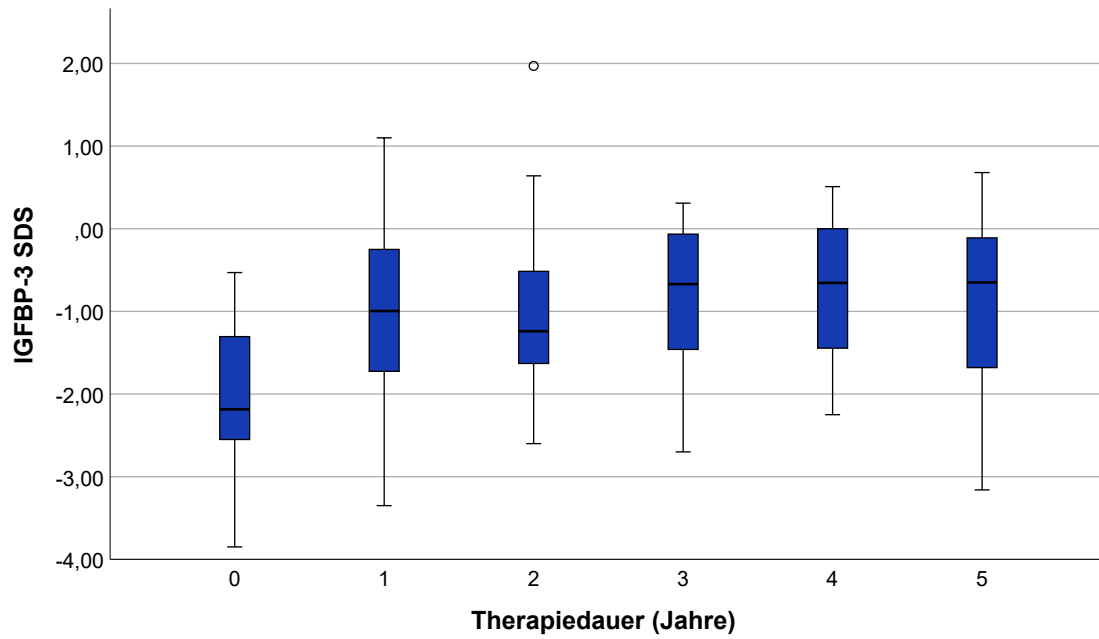
### 3.1.2.3 IGF-1 und IGFBP-3

Die laborchemischen Parameter näherten sich im Laufe der Therapie deutlich dem Referenzwert an. Der Median von IGF-1 steigerte sich von -3,40 SDS bei Therapiebeginn, über -1,38 SDS nach einem Therapiejahr, auf -0,31 SDS nach fünf Jahren Therapie (Abb. 7). Der IGFBP-3-Median steigerte sich von -2,19 SDS bei Therapiebeginn auf -1,00 SDS nach einem Jahr und -0,65 SDS nach fünf Jahren Therapie (Abb. 8).



**Abb. 7: Verlauf der IGF-1 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten während der Therapie.** IGF-1 Konzentration der Patienten mit der Diagnose NSD zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ( $n = 20$ ) und 1 ( $n = 20$ ), 2 ( $n = 19$ ), 3 ( $n = 20$ ), 4 ( $n = 20$ ), 5 ( $n = 17$ ) Jahre nach Therapiebeginn. SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.





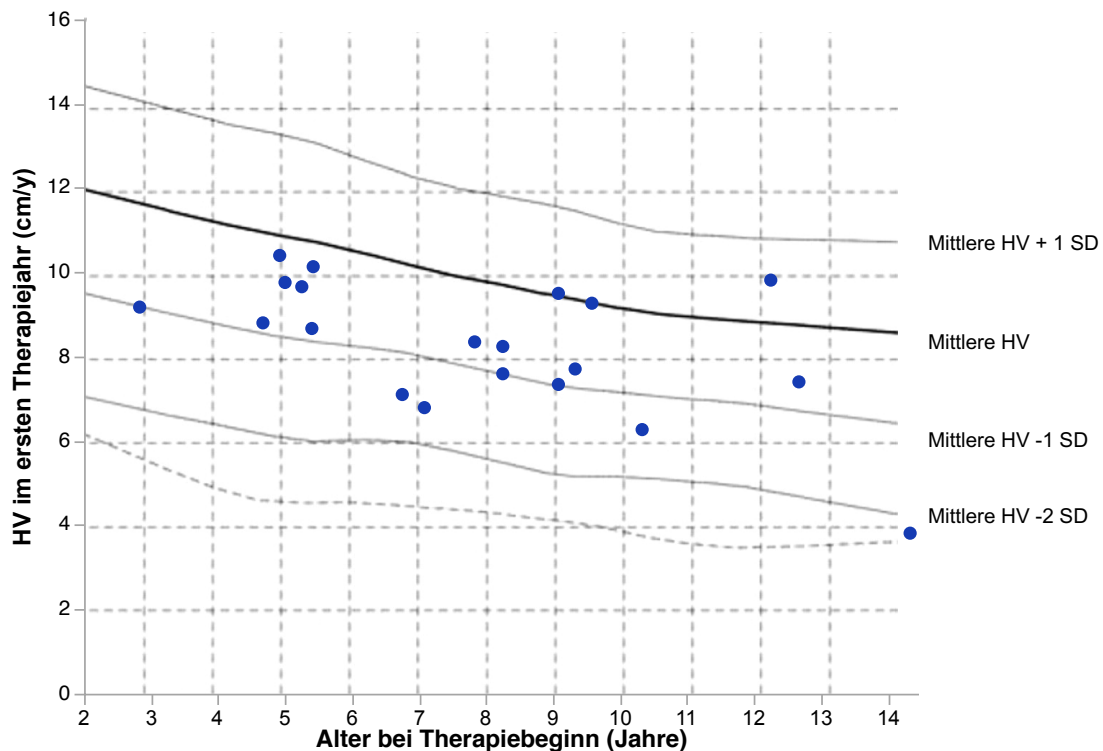
**Abb. 8: Verlauf der IGFBP-3 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten während der Therapie im Vergleich.**

IGFBP-3 Konzentration der Patienten mit der Diagnose NSD zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ( $n = 20$ ) und 1 ( $n = 20$ ), 2 ( $n = 19$ ), 3 ( $n = 20$ ), 4 ( $n = 20$ ), 5 ( $n = 17$ ) Jahre nach Therapiebeginn.

SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.



Die HV der Patienten im ersten Therapiejahr betrug im Median 2,64 SDS (-0,39 SDS bis 4,95 SDS). Die Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr erfolgte anhand HV-Zielkurven. Abb. 10 zeigt die Zielkurven mit den entsprechenden Patientendaten. Bei 15 von 20 Patienten (75 %) lag die HV im ersten Therapiejahr im Bereich der mittleren HV bis mittleren HV -1 SD, bei einem Patienten (5 %) im Bereich der mittleren HV bis mittleren HV +1 SD und bei 4 Patienten (20 %) im Bereich der mittleren HV -1 SD bis mittleren HV -2 SD. Somit lag ein Großteil (80 %) der Patienten im Zielbereich, definiert als eine HV > -1SDS.



**Abb. 10: Wachstumsgeschwindigkeit (HV) im ersten Therapiejahr der NSD-Patienten.** Jeder Punkt stellt die Wachstumsgeschwindigkeit eines Patienten dar ( $n = 20$ ). Die Linien stellen die HV-Zielkurven dar. Der Zielbereich wurde definiert als eine HV > mittlere HV -1 SD. NSD = Neurosekretorische Dysfunktion. Abbildung modifiziert nach (Bakker et al., 2008).

### 3.1.3.2 Aufholwachstum

Das Aufholwachstum dauerte in der Mitte 2,8 Jahre und führte zu einem medianen Körperhöhengewinn im Vergleich zum Therapiebeginn von +1,29 SDS (Tab. 6). Das kürzeste Aufholwachstum dauerte 1 Jahr, das längste 4,09 Jahre. Der kleinste Körperhöhengewinn lag bei +0,2 SDS, der größte Körperhöhengewinn bei +3,11 SDS. Bei 11 der 21 Patienten (52 %) fand ein Aufholwachstum in den familiären Zielbereich statt. Ein adäquates Aufholwachstum war definiert als ein Abstand der Körperhöhe SDS am Ende des Aufholwachstums zum Zielgrößen SDS-Wert von < 1,3 SDS (Wit and Boersma, 2002). Ein Patient zeigte kein adäquates Aufholwachstum. Bei keinem der Patienten überschritt sich das Aufholwachstum mit der Pubertät.

**Tab. 6: Auxologische Daten der NSD-Patienten am Ende des Aufholwachstums.**  
*Aufholwachstum = Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit nach Therapiebeginn; SDS = Standard Deviation Score; Körperhöhengewinn = (Körperhöhe Ende Aufholwachstum – Körperhöhe Therapiebeginn); Zielgröße SDS nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Körperhöhe Ende Aufholwachstum – Zielgröße); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.*

Parameter [Einheit]	n	MW ± SD	Median	Spannweite
Dauer Aufholwachstum [y]	20	3,0 ± 1,5	2,8	1,0 – 6,6
Körperhöhe [SDS]	20	-1,36 ± 0,56	-1,51	-2,09 – -0,15
Körperhöhengewinn [SDS]	20	+1,44 ± 0,67	+1,31	+0,20 – +3,11
Zielgröße [SDS]	20	-0,40 ± 0,82	-0,36	-1,89 – -0,98
Abstand zum Ziel [SDS]	20	-0,95 ± -0,88	-1,18	-2,16 – +0,43

### 3.1.3.3 Erwachsenenkörperhöhe

Die GH-Therapie war zum Zeitpunkt der Datenerfassung seit mindestens einem Jahr beendet. Die Patienten der NSD-Gruppe wurden zwischen 3,3 und 11,8 Jahre lang mit GH therapiert. Bei sieben der Patienten wurde eine Therapiepause durchgeführt. Während der Pause war die HV deutlich reduziert, im Median sank diese von 1,29 SDS vor der Pause auf -1,51 SDS während der Pause.

Das Alter der Patienten bei Messung der Erwachsenenkörperhöhe betrug im Median 24,2 Jahre. Die Patienten hatten eine mediane Erwachsenenkörperhöhe von -0,70 SDS (172,8 cm) erreicht.

Eine Zielgröße im familiären Zielbereich, definiert als ein Abstand des Erwachsenenkörperhöhen SDS zum Zielgrößen SDS von < 1,3 SDS, wurde von 18 der 21 Patienten (85 %) erreicht. Der Abstand zwischen Erwachsenenkörperhöhe und familiären Zielbereich lag im Median bei -0,45 SDS. Die Körperhöhe im Verhältnis zum Normalkollektiv stieg dabei, verglichen mit der Körperhöhe bei Therapiebeginn, im Median um 1,93 SDS an.

**Tab. 7: Auxologische Daten der NSD-Patienten bei Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe.**

SDS = Standard Deviation Score; Zielgröße nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Erwachsenenkörperhöhe – Zielgröße); Körperhöhengewinn = (Erwachsenenkörperhöhe – Körperhöhe bei Therapiebeginn); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

Parameter [Einheit]	n	MW ± SD	Median	Spannweite
Therapiedauer [y]	21	7,9 ± 2,7	8,1	3,3 – 11,8
Alter Erwachsenenkörperhöhe [y]	21	25,3 ± 6,1	24,2	17,3 – 38,3
Erwachsenenkörperhöhe [cm]	21	170,3 ± 7,3	172,8	158,6 – 181,4
Erwachsenenkörperhöhe SDS [SDS]	21	-0,84 ± 0,90	-0,70	-2,81 – +0,48
Zielgröße [cm]	21	172,7 ± 7,7	173,6	159,5 – 184,8
Zielgröße SDS [SDS]	21	-0,50 ± 0,92	-0,46	-2,49 – +0,98
Abstand zum Ziel [cm]	21	-2,4 ± 4,8	-0,5	-13,7 – +3,8
Abstand zum Ziel SDS [SDS]	21	-0,34 ± 0,71	-0,07	-1,98 – +0,54
Körperhöhengewinn [SDS]	21	+2,01 ± 0,69	1,93	+0,82 – +3,81

### 3.1.4 Zusammenfassung NSD-Patienten

Zusammenfassend zeigten die NSD-Patienten ein reduziertes spontanes Wachstum, das ohne GH-Therapie immer weiter von der Norm abwich. So betrug die mediane Körperhöhe im Alter von einem halben Jahr -0,84 SDS und im Alter von vier Jahren -2,68 SDS. Bei Therapiebeginn waren die Patienten im Median 7,8 Jahre alt und -2,73 SDS groß. Innerhalb des ersten Therapiejahres konnte die mediane Körperhöhe um +0,69 SDS verbessert werden. Der SR-Wert nach der iGRO-Formel lag im Median bei -0,67. Die HV im ersten Therapiejahr lag bei 75 % (15/20 Patienten) im zu erwartenden HV-Bereich. 80 % der Patienten (n = 16) lagen im Zielbereich der HV-Zielkurven. Im Median zeigten die Patienten ein Aufholwachstum über 2,8 Jahre, am Ende des Aufholwachstums waren die Patienten 11,0 Jahre alt und -1,51 SDS groß (-1,18 SDS unter der Zielgröße). Die Patienten erreichten eine mediane Erwachsenenkörperhöhe von -0,70 SDS (-0,07 SDS unter der Zielgröße), somit lagen 85 % der Patienten im elterlichen Zielbereich. Es konnte ein Körperhöhengewinn im Vergleich zum Therapiebeginn von +1,93 SDS erzielt werden.

### 3.2 Vergleich NSD1 und NSD2

Die Patienten wurden in zwei Kohorten eingeteilt. Die Kohorte „NSD 1“ erfüllte alle Diagnosekriterien, während die Kohorte „NSD 2“ einzelne Kriterien nicht erfüllte. Dabei wurden die Diagnosekriterien der S2e-Leitlinie 174/002 von 2014 angewendet (Binder et al., 2014). Die Patientenkohorte NSD 1 umfasste neun (43 %) der insgesamt 21 Patienten. Darunter befanden sich neun männliche und keine weiblichen Patienten. Die Patientenkohorte NSD 2 setzte sich aus zwölf Patienten (57 %) zusammen, darunter neun Jungen und drei Mädchen.

#### 3.2.1 Diagnose

Die Patienten waren bei Therapiebeginn im Median 9,1 Jahre (NSD1) bzw. 5,4 Jahre (NSD2) alt. Damit waren die Patienten der Kohorte NSD 2 signifikant jünger als die der Kohorte NSD 1. Der Körperhöhen SDS lag in beiden Gruppen bei weniger als -2 SDS und unterschied sich nicht signifikant (Tab. 8). Ebenso war der Abstand zur Zielgröße nicht signifikant unterschiedlich. Die Wachstumsgeschwindigkeit war bei der Kohorte NSD 1 im Median signifikant geringer (-1,48 SDS) als bei der Kohorte NSD 2 (-0,42 SDS) ( $p = 0,0252$ ). Acht Patienten der NSD 2-Kohorte erfüllten das Diagnosekriterium „Wachstumsgeschwindigkeit < 25. Perzentile“ nicht. Es zeigten jedoch alle Patienten ein Abweichen vom Perzentil-parallelen Wachstum des Zielgrößenbereichs. Die Retardierung des Knochenalters zeigte sich bei beiden Patienten-Kohorten nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,2729$ ). Im Median lag die Knochenalter-Retardierung bei der Kohorte der NSD 1-Patienten bei -2,2 Jahren und die der NSD 2-Patienten bei -1,8 Jahren. Zwei der Patienten der NSD 2-Kohorte erfüllten das Diagnosekriterium einer „Knochenalter-Retardierung > 1 SD“ nicht. Es zeigten sich bei beiden Kohorten eine verminderte IGF-1 und / oder IBFBP-3 Konzentration. Das Maximum der IGF-1 Konzentration lag in der Kohorte NSD 1 bei -2,17 SDS, in der Kohorte NSD 2 bei -2,05 SDS. Die mediane IGF-1 Konzentration der NSD 1-Patienten lag

bei -2,85 SDS und war signifikant höher als die der NSD 2-Patienten, bei welchen die mediane IGF-1 Konzentration bei -4,50 SDS lag ( $p = 0,0471$ ).

Alle Patienten beider Kohorten erfüllten das Diagnosekriterium einer „IGF-1 und / oder IGFBP-3 Konzentration  $< -1$  SDS“.

**Tab. 8: Auxologische Daten der NSD-Kohorten bei Therapiebeginn im Vergleich.**

SDS = Standard Deviation Score; Abstand zum Ziel = (Körperhöhe bei Therapiebeginn – Zielgröße); Wachstumsgeschwindigkeit= ( $\Delta$  Körperhöhe /  $\Delta$  Alter); Knochenalter-Retardierung = (Chronologisches Alter – Knochenalter); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

Parameter [Einheit]	NSD 1			NSD 2			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
Alter [y]	9	9,5 ± 3,0	9,1 (5,3 – 14,3)	12	6,4 ± 2,4	5,4 (2,8 – 10,3)	<b>0,0198</b>
Körperhöhe [SDS]	9	-2,80 ± 0,57	-2,76 (-4,09 – -2,29)	12	-2,89 ± 0,60	-2,70 (-4,36 – -2,29)	0,7223
Abstand zum Ziel [SDS]	9	-2,26 ± 0,84	-2,26 (-3,35 – -0,99)	12	-2,42 ± 0,74	-2,58 (-3,32 – -1,31)	0,6570
Wachstums- geschwindigkeit [SDS]	9	-1,67 ± 0,73	-1,48 (-2,63 – -0,78)	12	-0,39 ± 1,34	-0,42 (-2,86 – +1,90)	<b>0,0252</b>
Knochenalter- Retardierung [y]	9	-2,2 ± 0,8	-2,2 (-3,3 – -0,8)	12	-1,8 ± 0,9	-1,8 (-3,8 – -0,3)	0,2729
IGF-1 [SDS]	9	-3,00 ± 0,71	-2,85 (-4,14 – -2,17)	11	-4,27 ± 1,76	-4,50 (-7,48 – -2,05)	<b>0,0471</b>
IGFBP-3 [SDS]	9	-1,50 ± 0,61	-1,34 (-2,49 – -0,53)	11	-2,52 ± 0,73	-2,43 (-3,85 – -0,99)	<b>0,0030</b>

Bei beiden Kohorten lagen unauffällige GH-Stimulationstests mit Arginin und / oder Insulin vor (Tab. 9). Die beiden Kohorten unterschieden sich in den Stimulationstests nicht signifikant. Die nächtliche GH-Spontansekretion war bei allen Patienten vermindert. Die mittlere nächtliche Sekretion lag bei den NSD 1-Patienten im Median bei 2,68 ng/ml und bei den NSD 2-Patienten bei 2,4 ng/ml ( $p = 0,8353$ ). Je zwei Patienten der NSD 2-Kohorte erfüllten das Diagnosekriterium „Peak der spontanen Nachtsekretion  $< 7,8$  ng/ml“ bzw. „Mittelwert der spontanen Nachtsekretion  $< 3,1$  ng/ml“ nicht.



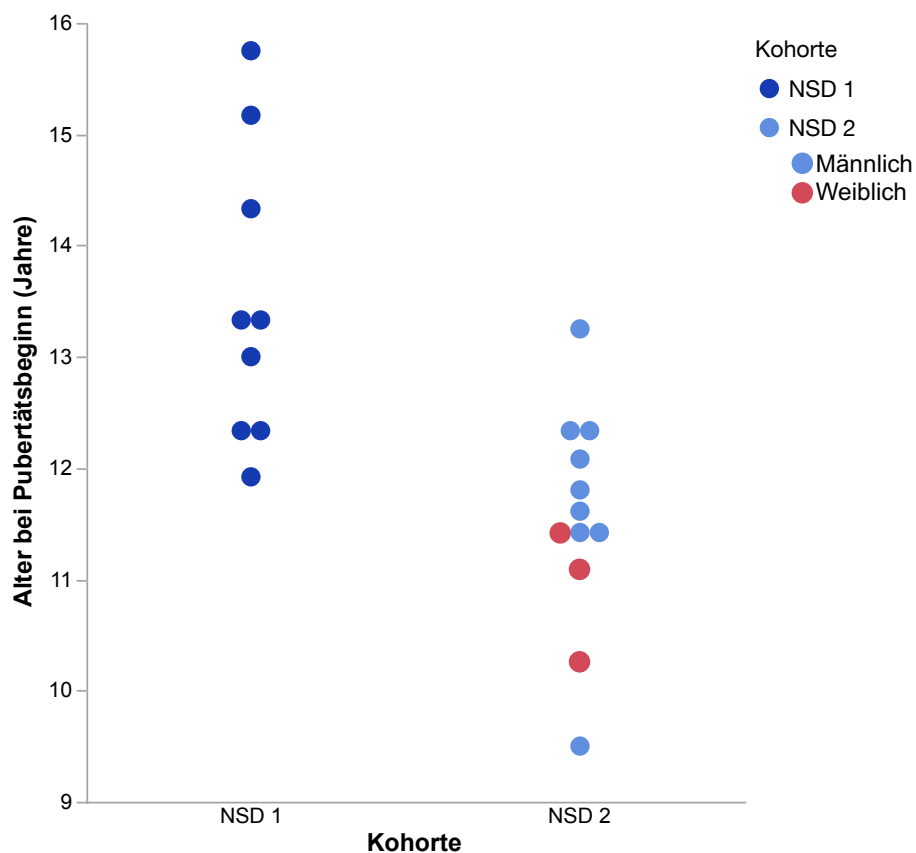
**Tab. 9: Wachstumshormon-Diagnostik der NSD-Kohorten im Vergleich.**

*GH = growth hormone (Wachstumshormon); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.*

Parameter [Einheit]	NSD 1			NSD 2			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
<b>GH-Anstieg bei Stimulation mit Arginin [ng/ml]</b>	9	13,2 ± 10,0	9,0 (6,1 – 37,8)	12	13,8 ± 4,5	12,2 (8,6 – 20,8)	0,1449
<b>GH-Anstieg bei Stimulation mit Insulin [ng/ml]</b>	1	10,02	10,02 (-)	2	13,5 ± 2,1	13,5 (12,0 – 14,9)	-
<b>Mittelwert der spontanen Nachtsekretion [ng/ml]</b>	9	2,5 ± 0,5	2,7 (1,8 – 3,1)	12	2,5 ± 0,8	2,4 (0,8 – 3,6)	0,8353
<b>Peak der spontanen Nachtsekretion [ng/ml]</b>	9	5,8 ± 1,0	5,7 (3,6 – 7,0)	11	6,1 ± 1,9	6,3 (1,9 – 8,8)	0,6175

### 3.2.2 Verlauf

Bei Therapiebeginn waren alle Patienten präpubertär. Im Median begann die Pubertät bei den Patienten der NSD 1-Kohorte mit 13,3 Jahren. In der NSD 2-Kohorte lag der Pubertätsbeginn bei 11,1 Jahren (w) bzw. bei 11,8 Jahren (m). Somit waren die Patienten der NSD 2-Kohorte signifikant jünger ( $p = 0,0066$ ). Der jüngste Patient erreichte ein Hodenvolumen über 3 ml im Alter von 9,5 Jahren (Abb. 11).



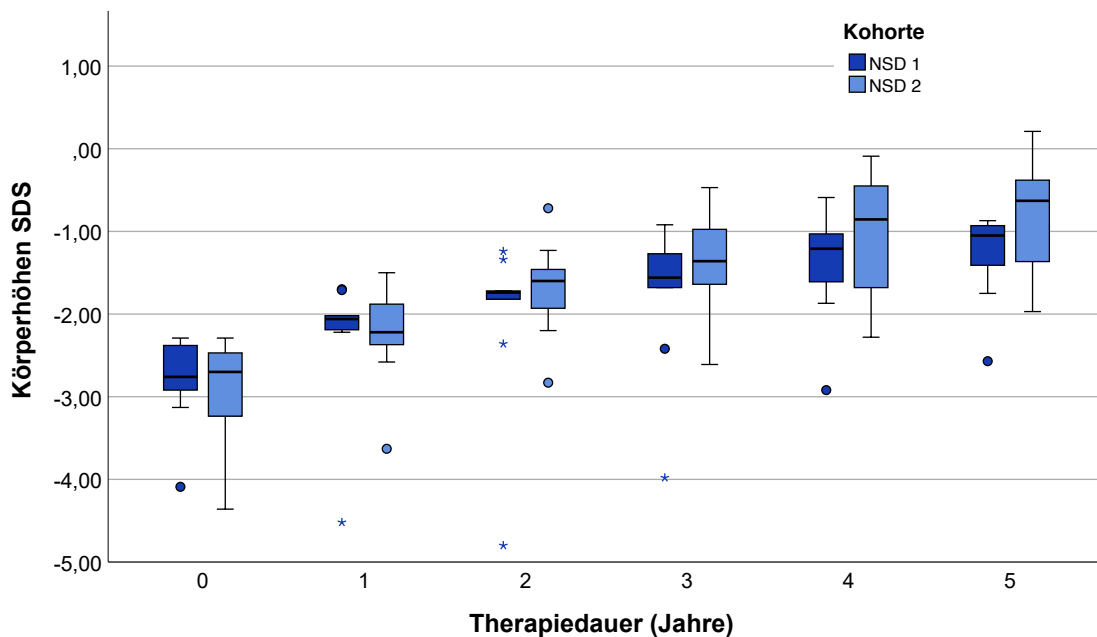
**Abb. 11: Alter bei Pubertätsbeginn der NSD-Kohorten im Vergleich.**

Die NSD 1-Patienten waren signifikant älter als die der NSD 2-Patienten ( $p$ -Wert der männlichen Patienten: 0,0066). Anzahl der Patienten ( $n$ ): NSD 1:  $n = 9$  (alle m), NSD 2:  $n = 12$  (9 m, 3 w). NSD = Neurosekretorische Dysfunktion.

Jeder Punkt stellt das Alter bei Pubertätsbeginn (Jahre) eines Patienten dar.

### 3.2.2.1 Körperhöhen SDS

Der mediane Körperhöhen SDS lag bei Erstvorstellung in beiden Kohorten deutlich unter -2 SDS (Abb. 12). Keiner der Patienten war größer als -2,10 SDS. Der Körperhöhen SDS zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag bei -2,76 SDS (NSD 1) bzw. bei -2,70 (NSD 2) ( $p = 0,7223$ ). Unter der Therapie steigerte sich der mediane Körperhöhen SDS auf -2,06 SDS (NSD 1) und -2,22 SDS (NSD 2) nach einem Therapiejahr ( $p = 0,7323$ ). Nach fünf Therapiejahren lag die Körperhöhe im Median bei -1,05 SDS (NSD 1) bzw. bei -0,63 SDS (NSD 2) ( $p = 0,1471$ ). Die Körperhöhen unterschieden sich zu keinem der Untersuchungszeitpunkte signifikant.



**Abb. 12: Körperhöhenverlauf (SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.**

Die Körperhöhen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant ( $p$ -Werte: Therapiebeginn 0,7223; Kontrollen nach Therapiebeginn: 1 Jahr 0,7323; 2 Jahre 0,4933; 3 Jahre 0,3049; 4 Jahre 0,2745, 5 Jahre 0,1471). NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.

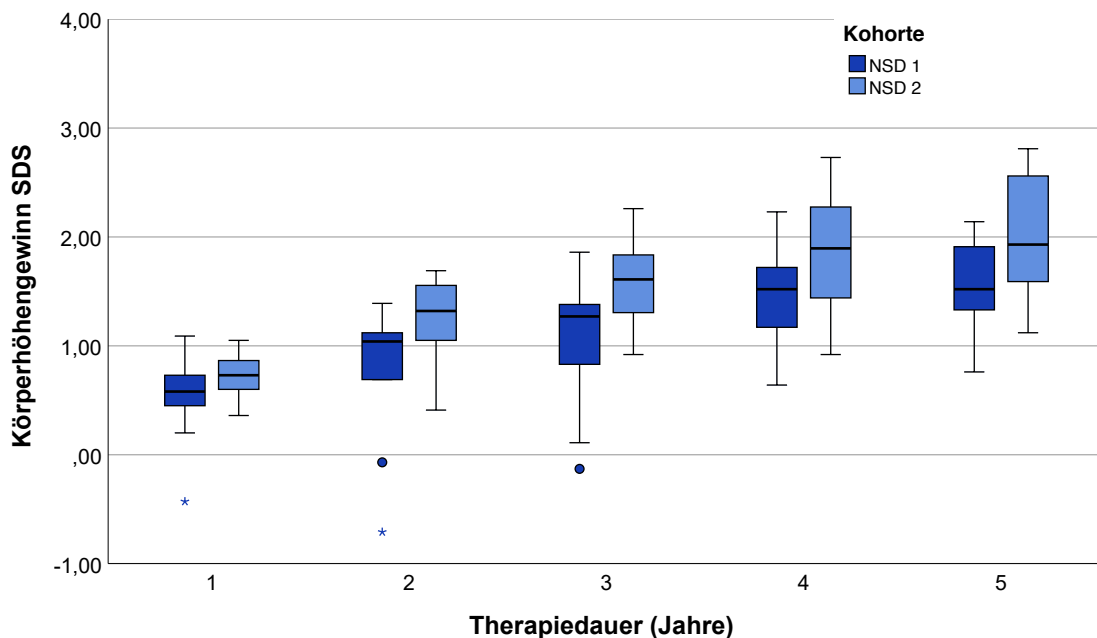
Anzahl der Patienten ( $n$ ) zu den Untersuchungszeitpunkten:

NSD 1:  $n(0) = 9$ ,  $n(1) = 9$ ,  $n(2) = 9$ ,  $n(3) = 9$ ,  $n(4) = 9$ ,  $n(5) = 7$ .

NSD 2:  $n(0) = 12$ ,  $n(1) = 11$ ,  $n(2) = 11$ ,  $n(3) = 11$ ,  $n(4) = 12$ ,  $n(5) = 11$ .

### 3.2.2.2 Körperhöhengewinn

Nach einem Jahr GH-Therapie hatten die Patienten der NSD 1-Kohorte einen medianen Körperhöhengewinn von 0,58 SDS und die der NSD 2-Kohorte von 0,73 SDS. Der Körperhöhengewinn beider Kohorten unterschied sich bei einem p-Wert von 0,2084 im ersten Therapiejahr nicht signifikant voneinander (Abb. 13). Nach fünf Therapiejahren lag der Körperhöhengewinn im Median bei 1,52 SDS (NSD 1) und 1,93 SDS (NSD 2), hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,0846$ ).



**Abb. 13: Körperhöhengewinn(SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.**

Der Körperhöhengewinn zeigte einen signifikanten Unterschied nach zwei und nach drei Jahren Therapie, zuvor und danach ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (p-Werte; Kontrollen nach Therapiebeginn: 1 Jahr 0,2084; 2 Jahre 0,0402; 3 Jahre 0,0385; 4 Jahre 0,0859, 5 Jahre 0,0846). Der Körperhöhengewinn stellt dabei die Differenz der Körperhöhen SDS zum Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zum Therapiebeginn dar.

NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.

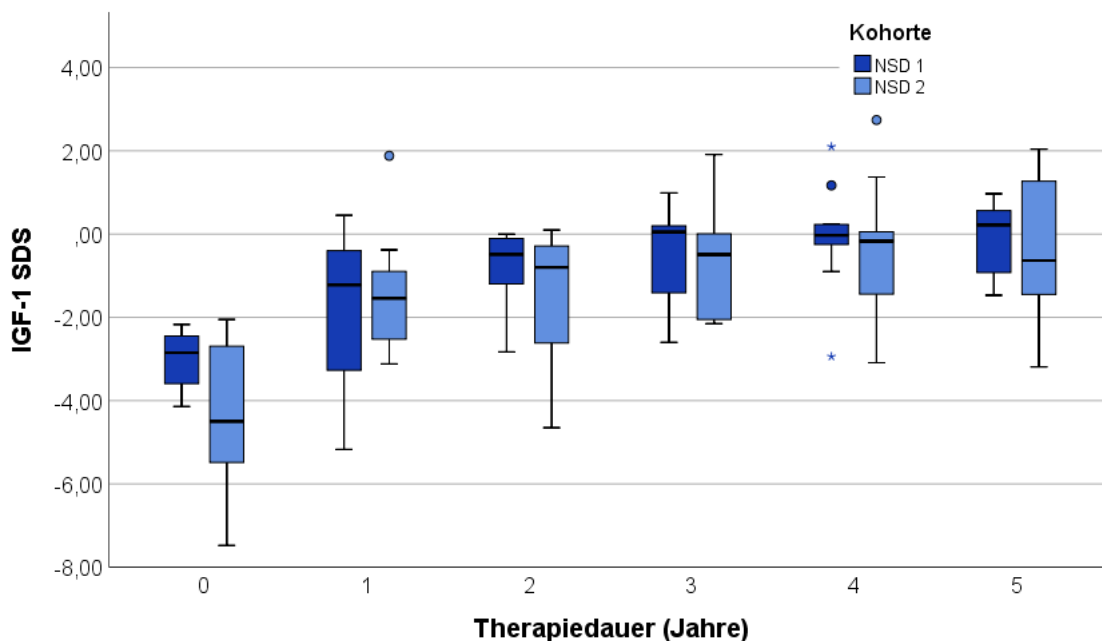
Anzahl der Patienten (n) zu den Untersuchungszeitpunkten:

NSD 1: n(1) = 9, n(2) = 9, n(3) = 9, n(4) = 9, n(5) = 7.

NSD 2: n(1) = 11, n(2) = 11, n(3) = 11, n(4) = 12, n(5) = 11.

### 3.2.2.3 IGF-1 und IGFBP-3

Zu Beginn der Therapie lag die IGF-1 Konzentration bei beiden Kohorten unter -2 SDS (Abb. 14). Die IGF-1 Konzentration der NSD 2-Kohorte lag dabei signifikant unter der der NSD 1-Kohorte ( $p = 0,0471$ ). Während der GH-Therapie steigerte sich die mediane IGF-1 Konzentration der NSD 1-Kohorte von -2,85 SDS bei Therapiebeginn, auf -1,22 SDS nach einem Jahr Therapie, auf +0,22 SDS nach fünf Therapiejahren. Der Median der NSD 2-Kohorte stieg während der Therapie von -4,50 SDS bei Start der Therapie, auf -1,54 SDS nach dem ersten Therapiejahr, auf -0,64 SDS nach fünf Therapiejahren. Während den Therapiekontrollen konnte kein signifikanter Unterschied der IGF-1 Konzentration beider Kohorten festgestellt werden.



**Abb. 14: Verlauf der IGF-1 Konzentration (SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.**

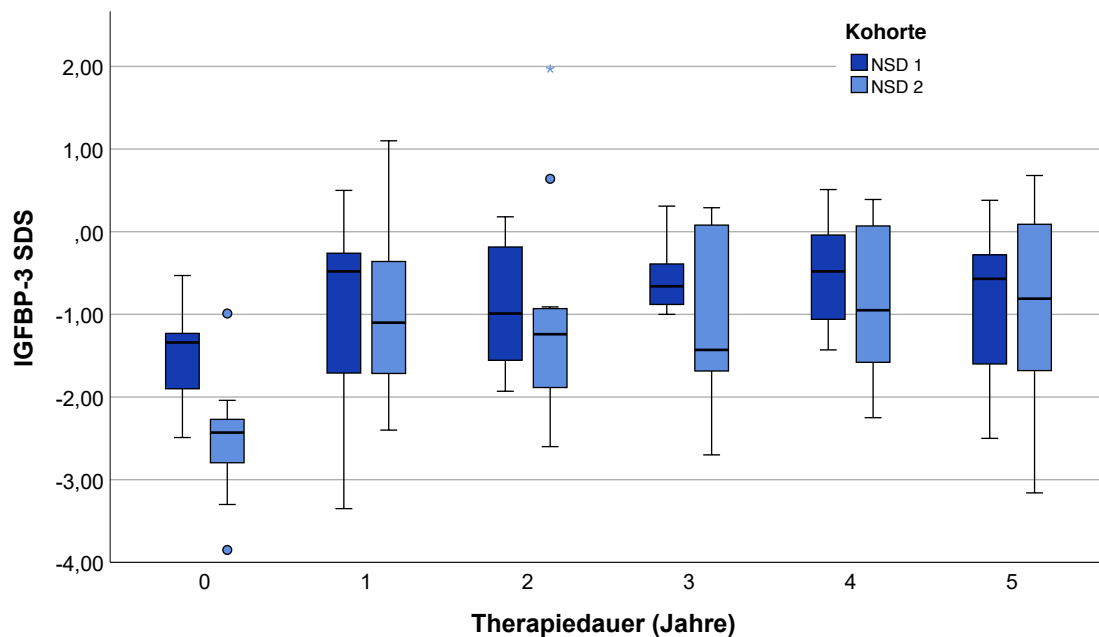
Die IGF-1 Konzentration unterschied sich bei Therapiebeginn signifikant, bei den Therapiekontrollen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ( $p$ -Werte: Therapiebeginn 0,0471; Kontrollen nach Therapiebeginn: 1 Jahr 0,6432; 2 Jahre 0,3020; 3 Jahre 0,6911; 4 Jahre 0,5283, 5 Jahre 0,6247). NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.

Anzahl der Patienten ( $n$ ) zu den Untersuchungszeitpunkten:

NSD 1:  $n(0) = 9$ ,  $n(1) = 9$ ,  $n(2) = 8$ ,  $n(3) = 9$ ,  $n(4) = 9$ ,  $n(5) = 7$ .

NSD 2:  $n(0) = 11$ ,  $n(1) = 11$ ,  $n(2) = 11$ ,  $n(3) = 11$ ,  $n(4) = 11$ ,  $n(5) = 10$ .

Die IGFBP-3-Konzentration war bei Therapiebeginn signifikant unterschiedlich bei im Median -1,34 SDS (NSD 1) und -2,43 SDS (NSD 2) (Abb. 15). Nach einem Jahr Therapie lag die IGFBP-3 Konzentration im Median bei -0,48 (NSD 1) und -1,10 (NSD 2), nach fünf Jahren bei -0,57 SDS (NSD 1) bzw. -0,81 SDS (NSD 2). Zu den Zeitpunkten der Kontrolluntersuchungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abb. 15: Verlauf der IGFBP-3 Konzentration (SDS) der NSD-Kohorten während der Therapie im Vergleich.**

Die IGFBP-3 Konzentration unterschied sich bei Therapiebeginn signifikant, bei den Therapiekontrollen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen ( $p$ -Werte: Therapiebeginn 0,0030; Kontrollen nach Therapiebeginn: 1 Jahr 0,8957; 2 Jahre 0,7362; 3 Jahre 0,2266; 4 Jahre 0,4344, 5 Jahre 0,9059). NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.

Anzahl der Patienten ( $n$ ) zu den Untersuchungszeitpunkten:

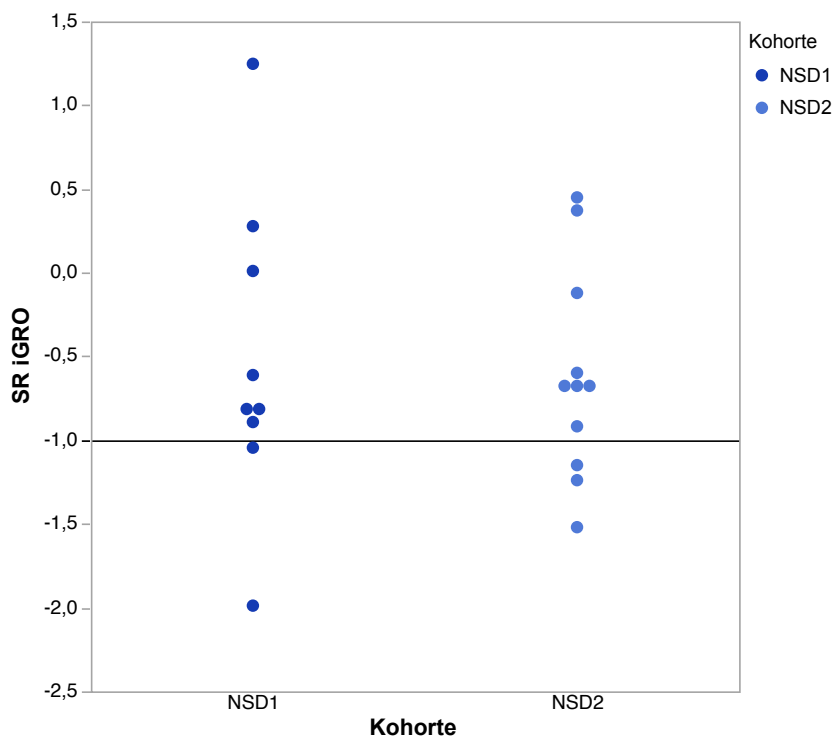
NSD 1:  $n(0) = 9$ ,  $n(1) = 9$ ,  $n(2) = 8$ ,  $n(3) = 9$ ,  $n(4) = 9$ ,  $n(5) = 7$ .

NSD 2:  $n(0) = 11$ ,  $n(1) = 11$ ,  $n(2) = 11$ ,  $n(3) = 11$ ,  $n(4) = 11$ ,  $n(5) = 10$ .

### 3.2.3 Therapieansprechen

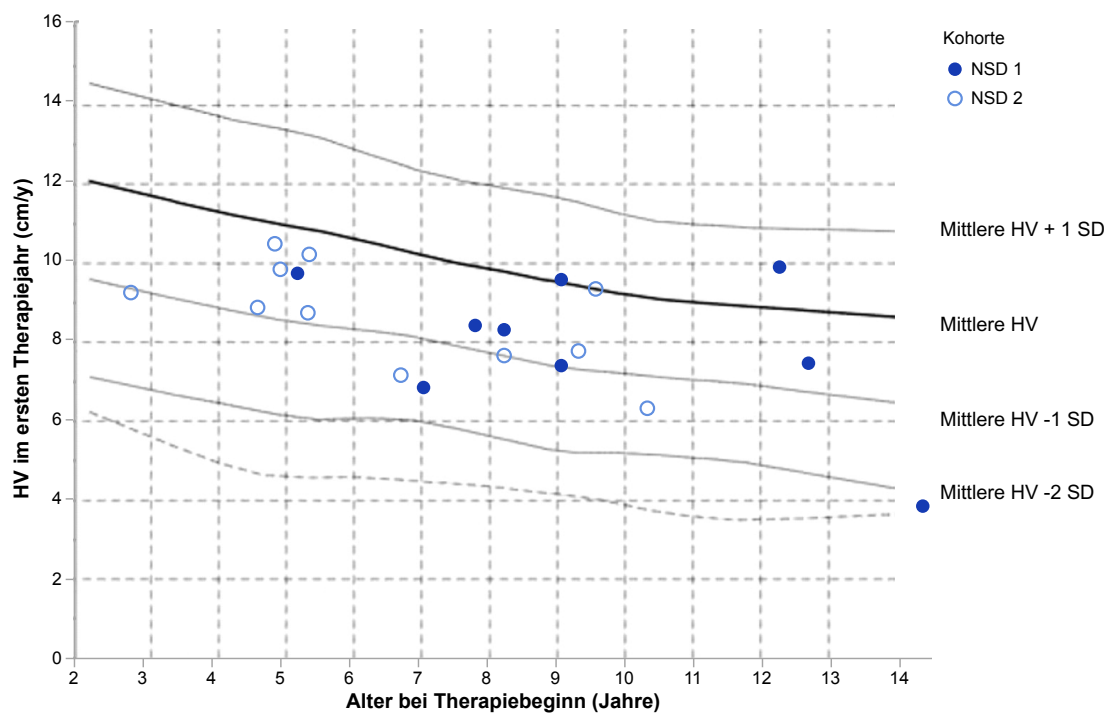
#### 3.2.3.1 Therapieansprechen im ersten Behandlungsjahr

Abb. 16 zeigt das Therapieansprechen nach iGRO beider Kohorten im Vergleich. Sieben der neun Patienten (77 %) der NSD 1-Kohorte erreichten den Zielbereich, zwei der Patienten zeigten eine HV unterhalb der zu erwartenden HV. Bei den Patienten der NSD 2-Kohorte erreichten acht der elf Patienten (72 %) den Zielbereich. Die beiden Kohorten unterschieden sich im Therapieansprechen nach Ranke nicht signifikant ( $p = 0,7903$ ). Von einer Patientin der NSD 2-Kohorte konnte aufgrund fehlender Daten der 1-Jahres-Kontrolle kein SR-Wert bestimmt werden.



**Abb. 16: Studentized residuals (SR) nach Rankes mathematischem Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens (iGRO) der NSD-Kohorten im Vergleich.** Das Therapieansprechen nach Ranke unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,7481$ ). Jeder Punkt stellt die Daten eines Patienten dar. Die eingezeichnete Linie stellt den in dieser Arbeit verwendeten Cut-off-Wert für gutes Therapieansprechen dar. Anzahl der Patienten: NSD 1:  $n = 9$ , NSD 2:  $n = 11$ . NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.

Es wurden HV-Zielkurven verwendet, um die Wachstumsgeschwindigkeit zu beurteilen. Die Patienten der NSD 1-Kohorte lagen zu 67 % (6 Patienten) im Bereich der mittleren HV bis mittlere HV – 1 SD, während bei der NSD 2-Kohorte 82 % (9 Patienten) in diesem Bereich lagen. Ein Patient der NSD 1-Kohorte (11 %) hatte eine HV im ersten Therapiejahr im Bereich der mittleren HV bis mittlere HV +1 SD. Je Kohorte hatten 2 Patienten (11 % der NSD 1 und 18 % der NSD 2-Patienten) eine HV im Bereich mittlere HV -1 SD bis mittlere HV – 2 SD. Somit lagen 78 % der Patienten der Kohorte NSD 1 bzw. 82 % Patienten der Kohorte NSD 2 im Zielbereich, definiert als eine HV > -1SDS. Die mediane HV im ersten Therapiejahr lag bei 1,94 vs. 3,06 SDS (NSD 1 vs. NSD 2), wobei kein signifikanter Unterschied vorlag ( $p = 0,3305$ ).



**Abb. 17: Wachstumsgeschwindigkeit (HV) im ersten Therapiejahr der NSD-Kohorten im Vergleich.**

Anzahl der Patienten: NSD 1:  $n = 9$ , NSD 2:  $n = 11$ . Jeder Punkt stellt die Wachstumsgeschwindigkeit eines Patienten dar. Die Linien stellen die HV-Zielkurven dar. Der Zielbereich wurde definiert als eine HV > mittlere HV -1 SD. Abbildung modifiziert nach (Bakker et al., 2008). NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.



### 3.2.3.2 Aufholwachstum

Es konnte keine Signifikanz im Unterschied des Aufholwachstums bezüglich Dauer und Körperhöhengewinn bei beiden Kohorten festgestellt werden (Vgl. Tab. 10). Ein Patient der NSD 1-Kohorte zeigte kein adäquates Aufholwachstum, drei der neun Patienten (33 %) dieser Kohorte erreichten am Ende des Aufholwachstums eine Körperhöhe im familiären Zielbereich. Bei den Patienten der NSD 2-Kohorte fand bei sieben der elf Patienten (64 %) ein Aufholwachstum in den familiären Zielbereich statt.

Alle Patienten hatten vor Beginn der Pubertät das Aufholwachstum abgeschlossen.

**Tab. 10: Auxologische Daten der NSD-Kohorten am Ende des Aufholwachstums im Vergleich.**

*Körperhöhengewinn = (Körperhöhe Ende Aufholwachstum - Körperhöhe bei Therapiebeginn); Zielgrößen SDS nach Tanner 1985; SDS = Standard Deviation Score; Abstand zum Ziel = (Körperhöhe Ende Aufholwachstum – Zielgröße); Aufholwachstum = Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit nach Therapiebeginn.*

Parameter [Einheit]	NSD 1			NSD 2			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
<b>Dauer Aufholwachstum</b> [y]	8	2,4 ± 1,1	2,7 (1,0 – 4,1)	11	3,5 ± 1,7	2,9 (1,5 – 6,6)	0,0958
<b>Körperhöhe SDS</b> [SDS]	8	-1,55 ± 0,32	-1,60 (-2,09 – -1,08)	11	-1,30 ± 0,64	-1,50 (-2,02 – -0,15)	0,2963
<b>Körperhöhengewinn</b> [SDS]	8	+1,09 ± 0,49	+1,27 (+0,20 – +1,72)	11	+1,64 ± 0,73	+1,29 (+0,92 – +3,11)	0,0688
<b>Zielgröße SDS</b> [SDS]	9	-0,54 ± 1,11	-0,25 (-2,49 – +0,89)	12	-0,48 ± 0,81	-0,49 (-1,89 – +0,71)	0,8796
<b>Abstand zum Ziel</b> [SDS]	9	-1,25 ± 0,89	-1,53 (-2,16 – +0,39)	12	-0,86 ± 0,81	-0,54 (-2,11 – +0,25)	0,3499

### 3.2.3.3 Erwachsenenkörperhöhe

Bei Messung der Erwachsenenkörperhöhe waren die GH-Therapie in beiden Kohorten seit mindestens einem Jahr beendet. Die GH-Therapie dauerte bei den Patienten der NSD1 Kohorte zwischen 3,3 und 11,3 Jahren, bei der NSD 2-Kohorte zwischen 4,5 und 11,8 Jahren, hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,4028$ ). Tab. 11 stellt die auxologischen Daten der NSD-Kohorten bei Therapieende im Vergleich dar.

**Tab. 11: Auxologische Daten der NSD-Kohorten bei Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe im Vergleich.**

SDS = Standard Deviation Score; Zielgröße nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Erwachsenenkörperhöhe - Zielgröße); Körperhöhengewinn = (Erwachsenenkörperhöhe - Körperhöhe bei Therapiebeginn).

Parameter [Einheit]	NSD 1			NSD 2			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
Therapiedauer [y]	9	6,8 ± 3,0	7,3 (3,3 – 11,3)	12	8,3 ± 2,5	8,4 (4,5 – 11,8)	0,4028
Alter Erwachsenen- körperhöhe [y]	9	27,7 ± 5,3	26,9 (21,5 – 38,3)	12	23,4 ± 6,1	20,5 (17,3 – 32,2)	0,0817
Erwachsenen- körperhöhe [cm]	9	172,6 ± 6,0	173,6 (160,3 – 177,6)	12	168,5 ± 8,0	169,1 (158,6 – 181,4)	0,1984
Erwachsenen- körperhöhe SDS [SDS]	9	-0,75 ± 0,83	-0,64 (-2,56 – -0,06)	12	-0,91 ± 0,98	-0,74 (-2,81 – +0,48)	0,5939
Zielgröße [cm]	9	174,2 ± 7,6	176,3 (160,8 – 184,8)	12	171,5 ± 7,9	171,3 (159,5 – 183,0)	0,4304
Zielgröße SDS [SDS]	9	-0,54 ± 1,11	-0,25 (-2,49 – +0,98)	12	-0,48 ± 0,81	-0,49 (-1,89 – +0,71)	0,8796
Abstand zum Ziel [cm]	9	-1,7 ± 3,1	-0,4 (-7,8 – +1,3)	12	-3,0 ± 5,8	-1,0 (-13,7 – +3,8)	0,5157
Abstand zum Ziel SDS [SDS]	9	-0,21 ± 0,50	-0,06 (-1,13 – +0,47)	12	-0,44 ± 0,85	-0,17 (-1,98 – +0,54)	0,4488
Körperhöhen- gewinn [SDS]	9	+2,05 ± 0,60	+1,74 (+1,46 – +3,07)	12	+1,98 ± 0,78	+1,93 (+0,82 – +3,81)	0,8203

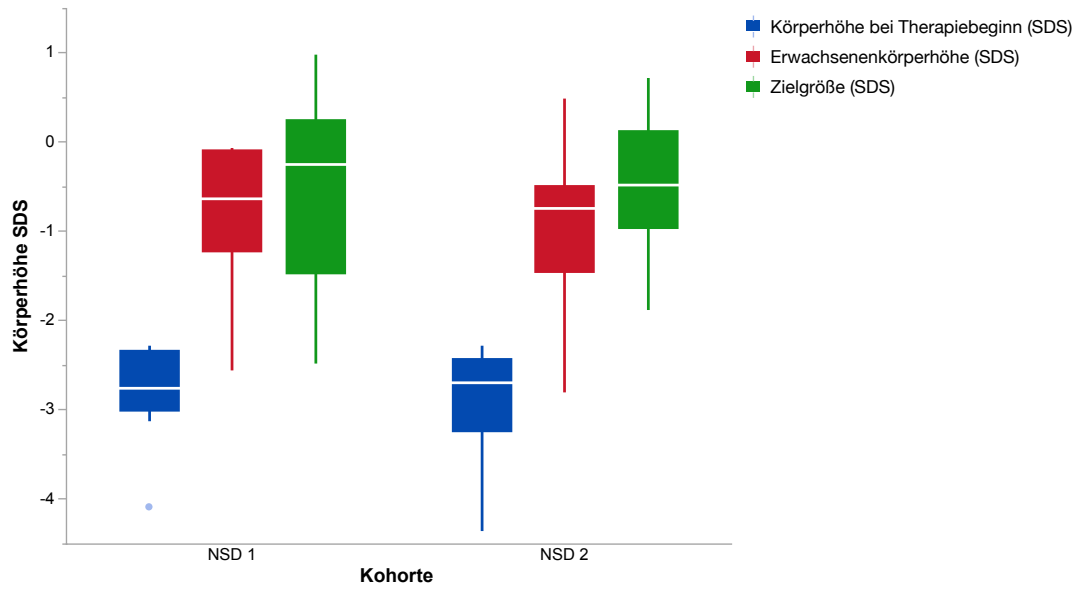
Die Erwachsenenkörperhöhe der NSD 1-Patienten lag im Median bei 173,6 cm (-0,64 SDS). Alle Patienten (100 %) dieser Kohorte erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe im familiären Zielbereich, die Differenz zwischen Erwachsenenkörperhöhe und familiärer Zielgröße lag im Median bei -0,4 cm (-0,06 SDS). Im Vergleich zum Therapiebeginn verbesserte sich die mediane Körperhöhe um +1,74 SDS.

Die Patienten der NSD 2-Kohorte erreichten eine mediane Erwachsenenkörperhöhe von 169,1 cm (-0,74 SDS). Bei einer medianen Differenz zur Zielgröße von -1,0 cm (-0,17 SDS) erreichten neun der zwölf Patienten (75 %) eine Erwachsenenkörperhöhe im familiären Zielbereich. Im Vergleich zum Beginn der GH-Therapie fand ein Körperhöhengewinn von +1,93 SDS statt.

Unterschiede in der Erwachsenenkörperhöhe sowie der Erwachsenenkörperhöhe im Bezug zur Zielgröße (= Abstand zum Ziel) erreichten keine Signifikanz (

Tab. 11). Ebenfalls lag kein signifikant unterschiedlicher Körperhöhengewinn vor. Die Körperhöhe bei Therapiebeginn, sowie die Erwachsenenkörperhöhe und die Zielgröße beider Kohorten sind in Abb. 18 graphisch aufbereitet.

## Ergebnisse



**Abb. 18: Körperhöhe bei Therapiebeginn, Erwachsenenkörperhöhe und Zielgröße der NSD-Kohorten im Vergleich.**

Die Körperhöhen unterschieden sich nicht signifikant.

Anzahl der Patienten (n) zu den Untersuchungszeitpunkten: NSD 1: n = 9; NSD 2: n = 12.

NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; SDS = Standard Deviation Score.

### 3.2.4 Zusammenfassung Vergleich NSD 1 und NSD 2

Bei allen 21 Patienten mit der Diagnose NSD lag ein reduziertes, Perzentilflüchtiges Wachstum und ein klinischer und laborchemischer GH-Mangel vor.

Bei Therapiebeginn zeigten sich die Patienten der NSD 2-Kohorte signifikant jünger. Auch zeigten die Patienten der NSD 2-Kohorte eine signifikant höhere HV im Jahr vor Therapiebeginn. Der häufigste Grund für das Nicht-Erfüllen der Diagnosekriterien und damit für eine Zuteilung zur Kohorte NSD 2 war die HV (n = 8). Die Körperhöhe unterschied sich bei beiden Kohorten nicht signifikant.

Die Körperhöhe unterschied sich im Laufe von fünf Jahren GH-Therapie zu keinem Zeitpunkt signifikant. Das Therapieansprechen nach einem Jahr GH-Therapie wurde anhand der nach der iGRO-Formel und anhand von HV-Zielkurven beurteilt. 77 % und 67 % der NSD 1-Kohorte bzw. 72 % und 82 % der NSD 2-Kohorte erreichten die zuvor definierten Zielbereiche.

Die Dauer des Aufholwachstums unterschied sich bei den Patienten der beiden Kohorten nicht signifikant. In der Kohorte NSD 1 zeigte einer der Patienten kein adäquates Aufholwachstum, drei der neun Patienten (33 %) erreichten am Ende des Aufholwachstums eine Körperhöhe im familiären Zielbereich. Sieben der elf Patienten der NSD 2-Kohorte (64 %) zeigten ein Aufholwachstum in den familiären Zielbereich. Alle Patienten hatten vor Beginn der Pubertät das Aufholwachstum abgeschlossen.

Bei allen Patienten wurde die Erwachsenenkörperhöhe erhoben. Unterschiede in der Erwachsenenkörperhöhe, dem Abstand zur Zielgröße sowie dem Körperhöhengewinn im Vergleich zur Körperhöhe bei Therapiebeginn erreichten keine Signifikanz.

### 3.3 Vergleich GHD und NSD

Die Kohorte GHD umfasste 32 männlichen Patienten. Von 19 der Patienten war die Erwachsenenkörperhöhe (Wachstum  $\leq 0,4$  cm/y) bekannt, von 13 der Patienten die Fast-Erwachsenenkörperhöhe (Wachstum  $\leq 2$  cm/y). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden beide Körperhöhen unter Erwachsenenkörperhöhe zusammengefasst.

Tab. 12 zeigt eine Beschreibung der GHD-Studienpopulation. Die Patienten hatten bei Erstvorstellung im Median ein Alter von 4,3 Jahren und eine Körperhöhe von -2,89 SDS. Bei Therapiebeginn waren die GHD-Patienten im Median 5,4 Jahre alt und -3,01 SDS groß. Die Patienten wurden im Median 11,1 Jahre lang mit GH behandelt.

**Tab. 12: Beschreibung der GHD-Patienten (n = 32)**

SDS = Standard Deviation Score; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Parameter [Einheit]	n	MW $\pm$ SD	Median	Spannweite
Alter bei Erstvorstellung [y]	32	4,5 $\pm$ 1,3	4,3	2,4 – 7,2
Alter bei Therapiebeginn [y]	32	5,5 $\pm$ 1,1	5,4	4,1 – 7,8
Alter bei Therapieende [y]	32	16,7 $\pm$ 1,2	16,4	14,9 – 20,1
Therapiedauer [y]	32	11,3 $\pm$ 1,6	11,1	8,1 – 14,3
Körperhöhe bei Erstvorstellung [SDS]	32	-2,84 $\pm$ 0,64	-2,89	-4,23 – -1,81
Körperhöhe bei Therapiebeginn [SDS]	32	-3,02 $\pm$ 0,64	-3,01	-4,45 – -1,90
Erwachsenenkörperhöhe [SDS]	32	-0,76 $\pm$ 1,06	-0,73	-3,56 – +1,41

Bei 31 der 32 Patienten lagen die Daten einer MRT-Untersuchung vor Therapiebeginn vor. Bei sechs der Patienten (19 %) lag eine Ektopie der Neurohypophyse vor, bei neun der Patienten (29 %) konnte eine Normvariante (hypoplastische Adenohypophyse) festgestellt werden, keiner der Patienten hatte einen ZNS-Tumor oder eine andere schwere Fehlbildung der Hypothalamus-/Hypophysen-Region.

Bei keinem der Patienten konnte ein multipler Hormonmangel festgestellt werden. Bei keinem der Patienten lag ein intrauteriner Kleinwuchs oder eine alternative Ursache für Kleinwuchs vor.

Die 32 männlichen Patienten mit der Diagnose GHD wurden in der folgenden Auswertung mit allen männlichen Patienten mit der Diagnose NSD (n = 18) verglichen.

### 3.3.1 Diagnose

**Tab. 13: Auxologische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Geburt im Vergleich.**

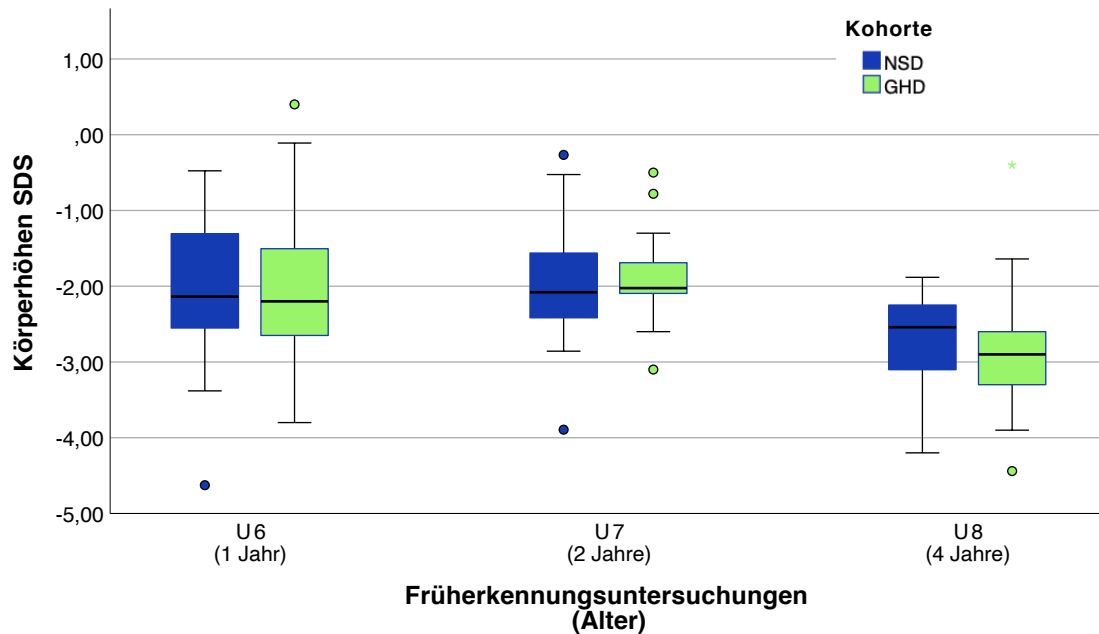
SDS = Standard Deviation Score, SSW = Schwangerschaftswochen; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Parameter [Einheit]	NSD			GHD			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
<b>Gestationsalter</b> [SSW]	18	39 ± 4	40 (26 – 43)	31	39 ± 3	40 (26 – 42)	0,3472
<b>Geburtslänge</b> [SDS]	18	-0,29 ± 1,02	+0,70 (-1,61 – +2,32)	30	+0,37 ± 1,14	+0,25 (-2,11 – +2,32)	0,7557
<b>Geburtsgewicht</b> [SDS]	18	-0,61 ± 0,91	-0,51 (-2,02 – +1,65)	31	-0,19 ± 1,05	-0,35 (-1,85 – +2,25)	<b>0,0019</b>

Die Patienten beider Kohorten hatten eine Geburtslänge und ein Geburtsgewicht im Normbereich (Tab. 13). Das Geburtsgewicht der Patienten mit der Diagnose NSD zeigte sich durchschnittlich signifikant niedriger als das der Patienten mit der Diagnose GHD (p = 0,0019). Die Geburtslänge der NSD-Patienten lag über jener der GHD-Patienten, dieser Unterschied erreichte keine Signifikanz.

Im spontanen Wachstumsverlauf der ersten vier Lebensjahre zeigten alle Patienten beider Kohorten ein Perzentil-flüchtiges Wachstum (Abb. 19). Bei den NSD-Patienten sank die mediane Körperhöhe von -2,14 SDS mit einem Jahr auf -2,54 SDS mit vier Jahren, bei den GHD-Patienten von -2,20 SDS

auf -3,10 SDS. Die Körperhöhe unterschied sich ab einem Alter von 4 Jahren (U8) signifikant ( $p = 0,0024$ ).



**Abb. 19: Wachstumsverlauf der NSD-Patienten und GHD-Patienten vor Therapiebeginn im Vergleich.**

Spontanes Wachstum von Patienten mit der Diagnose NSD und GHD. Messung im Alter von 1 (U6), 2 (U7), und 4 (U8) Jahren im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen. Die Körperhöhen unterschieden sich ab einem Alter von 4 Jahren (U8) signifikant ( $p$ -Werte: U6: 0,9365; U7: 0,6414; U8: 0,0024).

NSD:  $n(U6) = 17$ ,  $n(U7) = 17$ ,  $n(U8) = 17$ .

GHD:  $n(U6) = 27$ ,  $n(U7) = 28$ ,  $n(U8) = 29$ .

SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Die Patienten mit der Diagnose NSD hatten bei Therapiebeginn bei einem medianen Alter von 8,0 Jahren eine mediane Körperhöhe von -2,75 SDS (Abstand zur Zielgröße -2,37 SDS). Damit waren sie bei Therapiebeginn signifikant älter als die Patienten mit der Diagnose GHD, die bei Therapiebeginn im Median 5,4 Jahre alt und -3,01 SDS (Abstand zum Ziel -2,22 SDS) groß waren (Tab. 14). Die Körperhöhe und der Abstand zur Zielgröße unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Die NSD-Patienten zeigten vor Therapiebeginn eine signifikant höhere HV als die Patienten mit der Diagnose GHD ( $p = 0,0190$ ).



Neben den auxologischen Diagnosekriterien waren sowohl die radiologischen als auch die laborchemischen Diagnosekriterien erfüllt, sodass in beiden Kohorten die Indikation zu GH-Stimulationstestung gestellt werden konnte.

Die Patienten der NSD-Kohorte hatten im Median einen Anstieg von GH nach Stimulation mit Arginin und Insulin auf 11,7 / 11,1 ng/ml (mindestens 6,1 / 10,2 ng/ml) und somit eine unauffällige GH-Sekretion nach Stimulation (Tab. 14). Die nächtliche GH-Spontansektion erreichte einen maximalen Peak von im Median 5,8 ng/ml, der Mittelwert der spontanen nächtlichen GH-Sekretion lag im Median bei 2,5 ng/ml.

Bei den Patienten mit der Diagnose GHD lag eine verminderte Reaktion auf GH-Stimulationstestung mit Arginin und Insulin vor (5,8 / 3,3 ng/ml im Median). Bei 19 Patienten wurde zusätzlich eine nächtliche Spontansektion gemessen, welche mit einer mittleren nächtlichen Sekretion von maximal 4,1 ng/ml ebenfalls vermindert war. Entsprechend der Diagnosestellung unterschied sich die GH-Sekretion nach Stimulation signifikant, während die nächtliche GH-Spontansektion keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies.

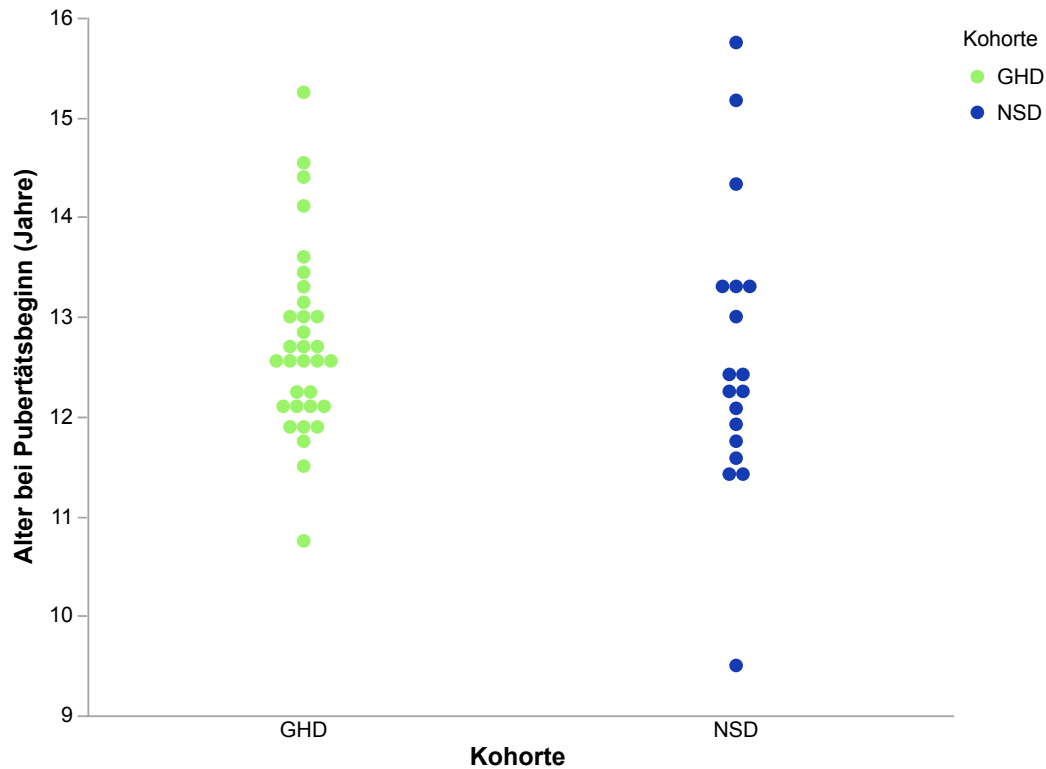
## Ergebnisse

**Tab. 14: Auxologische und laborchemische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn im Vergleich.**

SDS = Standard Deviation Score; Abstand zum Ziel = (Körperhöhe bei Therapiebeginn – Zielgröße); Wachstumsgeschwindigkeit = ( $\Delta$  Körperhöhe /  $\Delta$  Alter); Knochenalter-Retardierung = (Chronologisches Alter – Knochenalter); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Parameter [Einheit]	NSD			GHD			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
Alter [y]	18	7,9 ± 3,1	8,0 (2,8 – 14,3)	32	5,5 ± 1,1	5,4 (4,1 – 7,8)	<b>0,0034</b>
Körperhöhe [SDS]	18	-2,87 ± 0,60	-2,75 (-4,36 – -2,29)	32	-3,02 ± 0,64	-3,01 (-4,45 – -1,90)	0,3269
Abstand zum Ziel [SDS]	18	-2,35 ± 0,80	-2,37 (-3,35 – -0,99)	32	-2,25 ± 0,82	-2,22 (-3,69 – -0,49)	0,6589
Wachstums- geschwindigkeit [SDS]	18	-0,83 ± 1,25	-1,18 (-2,86 – +1,90)	32	-1,78 ± 0,79	-1,50 (-3,60 – -0,80)	<b>0,0190</b>
Knochenalter- Retardierung [y]	18	-2,0 ± 0,9	-2,0 (-3,8 – -0,3)	32	-1,6 ± 0,7	-1,6 (-2,8 – 0,4)	0,1154
IGF-1 [SDS]	18	-3,60 ± 1,53	-3,03 (-7,48 – -2,05)	31	-4,57 ± 2,40	-4,0 (-11,21 – +0,62)	0,0664
IGFBP-3 [SDS]	18	-2,06 ± 0,89	-2,28 (-3,85 – -0,53)	31	-2,97 ± 1,76	-2,59 (-8,8 – -0,81)	0,0833
GH-Anstieg bei Stimulation mit Arginin [ng/ml]	18	13,7 ± 7,4	11,7 (6,1 – 37,8)	32	5,6 ± 2,6	5,8 (0,7 – 11,4)	<b>&lt;0,0001</b>
GH-Anstieg bei Stimulation mit Insulin [ng/ml]	2	11,1 ± 1,3	11,1 (10,2 – 12,0)	12	3,5 ± 1,4	3,3 (1,4 – 6,2)	<b>0,0400</b>
Mittelwert der spontanen Nachtsekretion [ng/ml]	18	2,5 ± 0,7	2,5 (0,8 – 3,6)	19	2,3 ± 1,0	2,2 (0,6 – 4,1)	0,5051
Peak der spontanen Nachtsekretion [ng/ml]	18	5,9 ± 1,7	5,8 (1,9 – 8,8)	16	5,5 ± 2,1	5,8 (1,0 – 9,0)	0,5469

Zu Beginn der Therapie waren alle Patienten präpubertär. Der Pubertätsbeginn der Patienten der NSD-Kohorte erfolgte im Median in einem Alter von 12,3 Jahren, der der GHD-Kohorte in einem medianen Alter von 12,6 Jahren. Das Alter bei Pubertätsbeginn beider Kohorten unterschied sich bei einem p-Wert von 0,8244 nicht signifikant (Abb. 20).



**Abb. 20: Pubertätsbeginn der NSD-Patienten und GHD-Patienten im Vergleich.**

Das Alter bei Pubertätsbeginn beider Kohorten unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,8244$ ).

Anzahl der Patienten ( $n$ ): NSD:  $n = 18$ , GHD:  $n = 32$ .

Jeder Punkt stellt das Alter eines Patienten (Jahre) bei Pubertätsbeginn dar.

NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

### 3.3.2 Therapieansprechen

#### 3.3.2.1 Therapieansprechen im ersten Behandlungsjahr

In Tab. 15 ist eine Übersicht der auxologischen und laborchemischen Daten beider Kohorten bei der 1-Jahres-Kontrolle dargestellt. Die folgenden Kapitel beleuchten verschiedene Parameter, die zur Beurteilung des Therapieansprechen im ersten Behandlungsjahr herangezogen werden können, genauer.

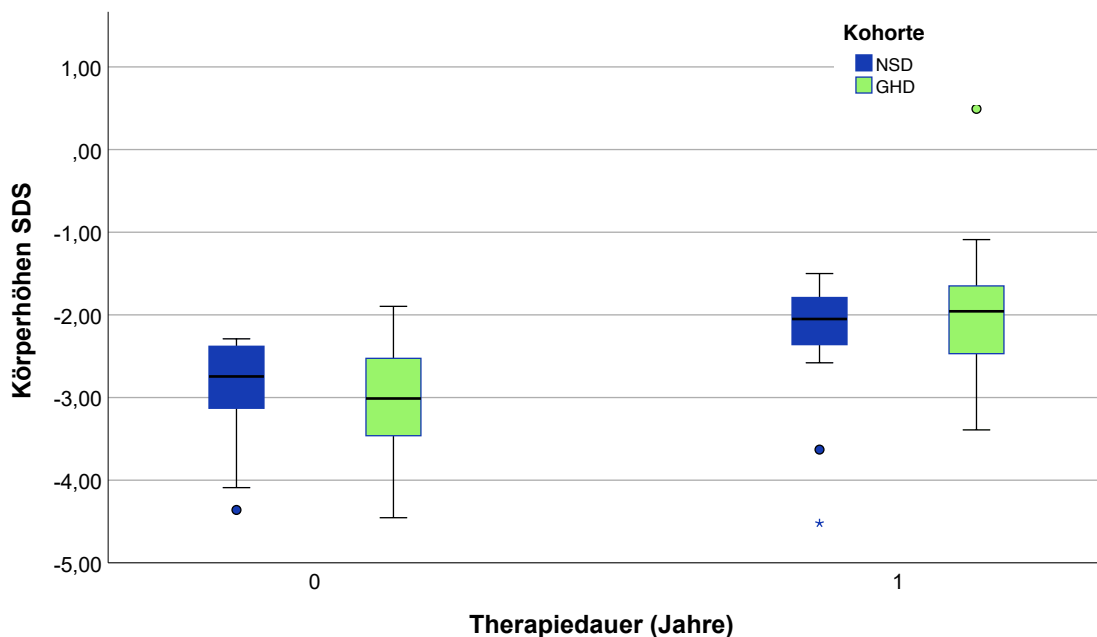
**Tab. 15: Auxologische und laborchemische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten nach einem Jahr Therapie im Vergleich.**

SDS = Standard Deviation Score. NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Parameter [Einheit]	NSD			GHD			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
<b>Körperhöhe</b> [SDS]	18	-2,24 ± 0,74	-2,05 (-4,52 – -1,50)	32	-2,01 ± 0,70	-1,96 (-3,39 – +0,49)	0,5646
<b>Körperhöhen- gewinn</b> [SDS]	18	+0,63 ± 0,34	+0,69 (-0,43 – +1,09)	32	+1,00 ± 0,52	+0,85 (+0,33 – +3,00)	<b>0,0033</b>
<b>IGF-1</b> [SDS]	18	-1,59 ± 1,72	-1,11 (-5,17 – +1,88)	32	-1,38 ± 1,65	-1,33 (-6,27 – +1,43)	0,6842
<b>IGFBP-3</b> [SDS]	18	-0,95 ± 1,14	-1,00 (-3,35 – +1,10)	32	-1,10 ± 1,22	-1,10 (-4,31 – +2,34)	0,6476

### 3.3.2.1.1 Körperhöhe

Die Patienten der NSD-Kohorte gewannen im Median 0,69 SDS, die der GHD-Kohorte 0,85 SDS an Körperhöhe innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn. Der Körperhöhengewinn der NSD-Patienten lag – bei signifikant höherem Alter bei Therapiebeginn – signifikant unter dem der GHD-Patienten. Die NSD-Patienten steigerten ihre Körperhöhe im Median von -2,75 SDS bei Start auf -2,05 SDS nach einem Jahr. Die GHD-Patienten erreichten eine Körperhöhe von im Median -1,96 SDS, ausgegangen von einer Körperhöhe von -3,01 SDS bei Therapiebeginn. Der statistische Vergleich der Körperhöhe SDS nach einem Therapiejahr beider Kohorten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,0033$ ).



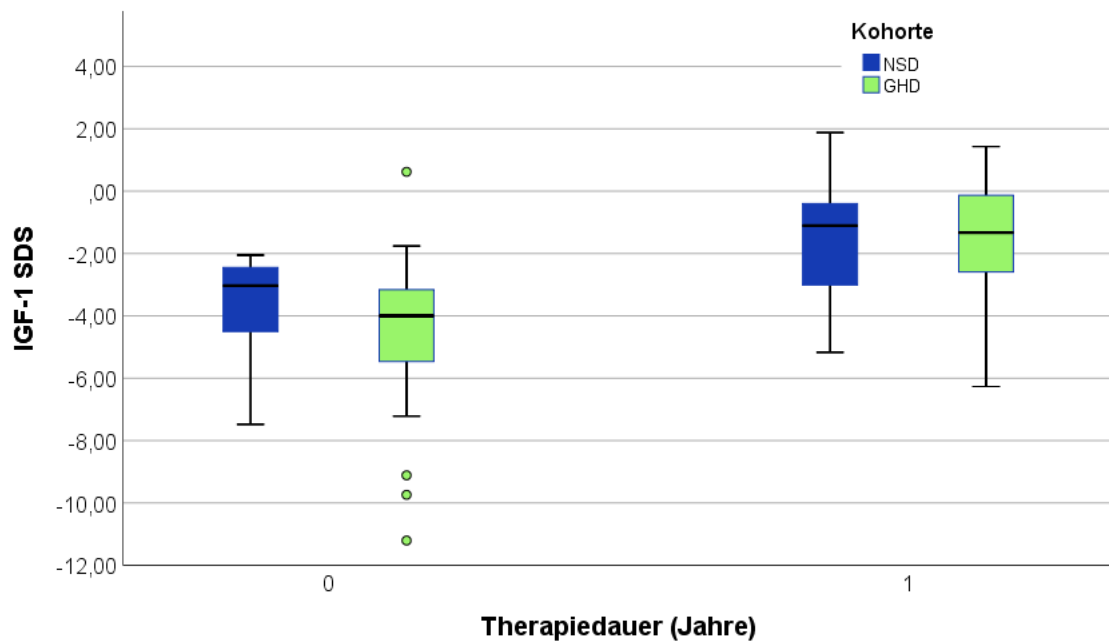
**Abb. 21: Körperhöhe SDS der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn und nach einem Jahr Therapie im Vergleich.**

Die Körperhöhen unterschieden sich weder bei Therapiebeginn, noch nach einem Jahr Therapie signifikant ( $p$ -Werte: Therapiebeginn: 0,3269 ; 1 Jahr: 0,5646). Untersucht wurden 18 Patienten mit der Diagnose NSD und 32 Patienten mit der Diagnose GHD.

SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

### 3.3.2.1.2 IGF-1

Die IGF-1 Konzentration der NSD-Patienten stieg im ersten Therapiejahr von im Median -3,03 SDS auf -0,11 SDS. unterschied sie sich zu keinem Zeitpunkt signifikant von der IGF-1 Konzentration der GHD-Patienten, deren mediane Konzentration von -4,00 SDS auf -1,33 SDS stieg (Abb. 22).

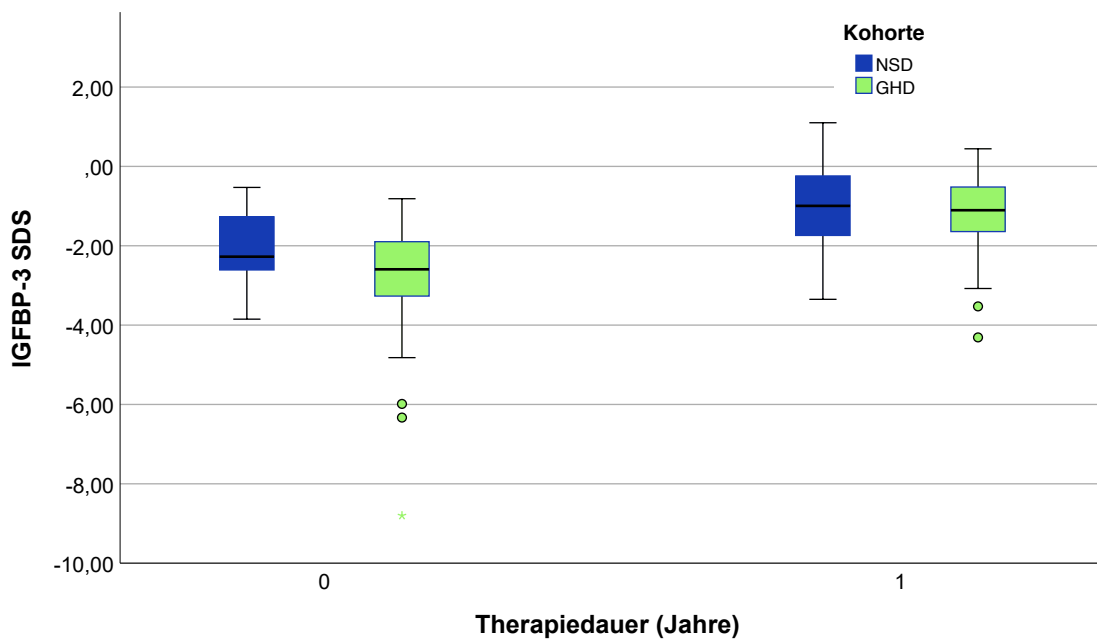


**Abb. 22: IGF-1 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn und nach einem Jahr Therapie im Vergleich.**

Die IGF-1 Konzentration unterschied zu keinem der gemessenen Zeitpunkte signifikant ( $p = 0,0664$  bei Therapiebeginn und  $p = 0,6842$  nach einem Jahr Therapie). Untersucht wurden 18 Patienten mit der Diagnose NSD und 32 Patienten mit der Diagnose GHD. SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

### 3.3.2.1.3 IGFBP-3

Die IGFBP-3 Konzentration der Patienten, dargestellt in Abb. 23, zeigte sich weder bei Therapiebeginn noch in der 1-Jahres-Kontrolle signifikant unterschiedlich. Innerhalb des ersten Therapiejahres normalisierten sich die IGFBP-3 Konzentrationen beider Kohorten von im Median weniger als -2 SDS auf -1,00 SDS (NSD) bzw. -1,10 SDS (GHD).



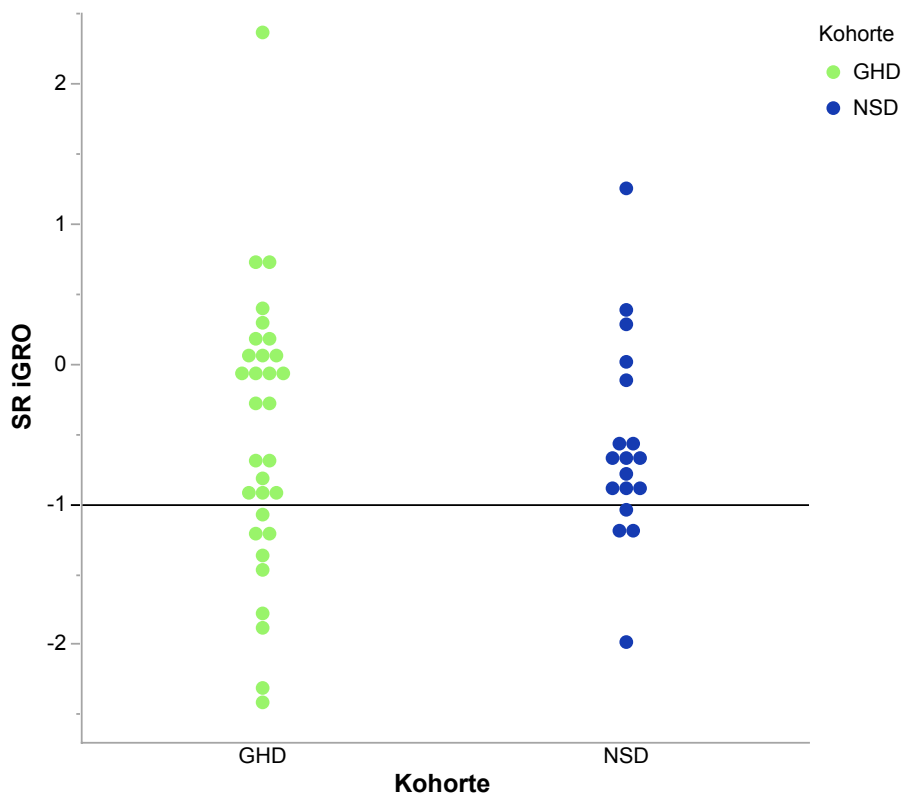
**Abb. 23: IGFBP-3 Konzentration (SDS) der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Therapiebeginn und nach einem Jahr Therapie im Vergleich.**

Die IGFBP-3 Konzentration unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant ( $p$ -Werte: Therapiebeginn: 0,0833; 1-Jahres-Kontrolle: 0,6476). Untersucht wurden 18 Patienten mit der Diagnose NSD und 32 Patienten mit der Diagnose GHD. SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

### 3.3.2.1.4 HV nach iGRO

14 der 18 Patienten (77 %) mit der Diagnose NSD hatten im ersten Jahr nach Therapiebeginn eine HV im Zielbereich der vorhergesagten HV nach Rankes mathematischem Modell zur Beurteilung des Therapieansprechens (iGRO). Bei den Patienten mit der Diagnose GHD erreichten 23 der 31 Patienten (74 %) den definierten Zielbereich ( $SR > -1$ ) nach Ranke. Von einem Patienten der GHD-Kohorte konnte aufgrund eines fehlenden Gestationsalters und fehlender auxologischer Daten bei Geburt kein SR-Wert bestimmt werden.

Das Therapieansprechen nach iGRO unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten ( $p = 0,5247$ ).



**Abb. 24: Studentized residuals (SR) nach Rankes mathematischem Modell zur Vorhersage des Therapieansprechens (iGRO).**

Jeder Punkt stellt die Daten eines Patienten dar. Die eingezeichnete Linie stellt den in dieser Arbeit verwendeten Cut-off-Wert für gutes Therapieansprechen dar. Das Therapieansprechen nach iGRO unterschied sich signifikant ( $p = 0,0161$ ). Untersucht wurden 18 Patienten mit der Diagnose NSD und 31 Patienten mit der Diagnose GHD. NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

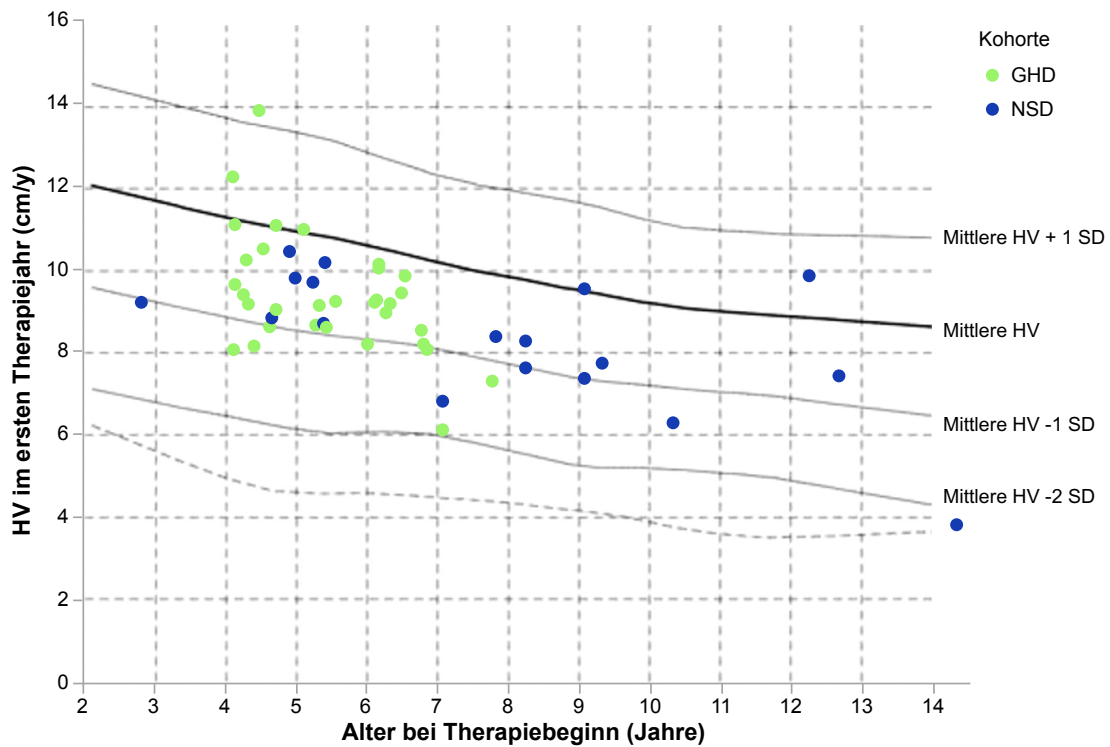


### 3.3.2.1.5 HV-Zielkurven

Abb. 25 zeigt die HV-Zielkurven, die zur Beurteilung der HV im ersten Therapiejahr herangezogen wurden. Den Zielbereich, definiert als eine  $HV > \text{Mittlere HV} - 1 \text{ SD}$ , erreichten 83 % der NSD-Patienten bzw. 84 % der GHD-Patienten.

Von den 18 Patienten mit der Diagnose NSD, lagen 14 Patienten (78 %) im Bereich mittlere HV bis mittlere HV -1 SD, ein Patient (5 %) im Bereich mittlere HV bis mittlere HV +1 SD und drei Patienten (17 %) im Bereich mittlere HV -1 SD bis mittlere HV -2 SD. In der GHD-Kohorte lagen 25 der 32 Patienten (78 %) im Bereich mittlere HV bis mittlere HV -1 SD, ein Patient (3 %) im Bereich mittlere HV bis mittlere HV +1 SD, ein weiterer Patient (3 %) im Bereich mittlere HV  $> +1 \text{ SD}$  und fünf Patienten (16 %) im Bereich mittlere HV -1 SD bis mittlere HV -2 SD.

Dabei lag die mediane HV im ersten Therapiejahr in der GHD-Kohorte signifikant über der der NSD-Kohorte ( $p = 0,0315$ ), die HV betrug dabei 3,08 SDS bei den NSD-Patienten und 3,72 SDS bei den Patienten der GHD-Kohorte.



**Abb. 25: Wachstumsgeschwindigkeit (HV) im ersten Therapiejahr der NSD-Patienten und GHD-Patienten im Vergleich.**

Untersucht wurden 18 Patienten mit der Diagnose NSD und 32 Patienten mit der Diagnose GHD. Jeder Punkt stellt die Wachstumsgeschwindigkeit eines Patienten dar. Die Linien stellen die HV-Zielkurven dar. Der Zielbereich wurde definiert als eine HV > mittlere HV -1 SD. Abbildung modifiziert nach (Bakker et al., 2008). NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

### 3.3.2.2 Aufholwachstum

Die Dauer des Aufholwachstums war bei den Patienten mit der Diagnose GHD signifikant länger (im Median 4,2 Jahre) als bei den Patienten mit der Diagnose NSD (im Median 2,9 Jahre). Die erreichte Körperhöhe SDS und der Gewinn an Körperhöhen SDS unterschied sich statistisch nicht signifikant (Tab. 16). Die Patienten der Diagnose NSD erreichten eine Körperhöhe von im Median -1,50 SDS und folglich einen Körperhöhengewinn von im Median +1,33 SDS. 10 der 18 Patienten (55 %) erreichten eine Körperhöhe im familiären Zielbereich. Ihr Abstand zur Zielgröße lag am Ende des Aufholwachstums bei -1,06 SDS. Der Abstand zur Zielgröße am Ende des Aufholwachstums unterschied sich signifikant von dem der GHD-Patienten, die zu diesem Zeitpunkt

einen medianen Abstand zur Zielgröße von -0,31 SDS zeigten. Die Patienten der GHD-Kohorte erreichten am Ende des Aufholwachstums eine mediane Körperhöhe von -1,11 SDS (Körperhöhengewinn im Median: +1,75 SDS). Bei 29 der 32 Patienten (91 %) fand ein Aufholwachstum in den familiären Zielbereich statt.

Einer der NSD-Patienten zeigt kein adäquates Aufholwachstum. Ein adäquates Aufholwachstum war definiert als ein Abstand der Körperhöhe SDS am Ende des Aufholwachstums zum Zielgrößen SDS-Wert von < 1,3 SDS. Bei keinem der Patienten mit der Diagnose NSD überschritt sich das Aufholwachstum mit der Pubertät. Bei den GHD-Patienten überschritt sich das Aufholwachstum bei zwei der 32 Patienten mit der Pubertät.

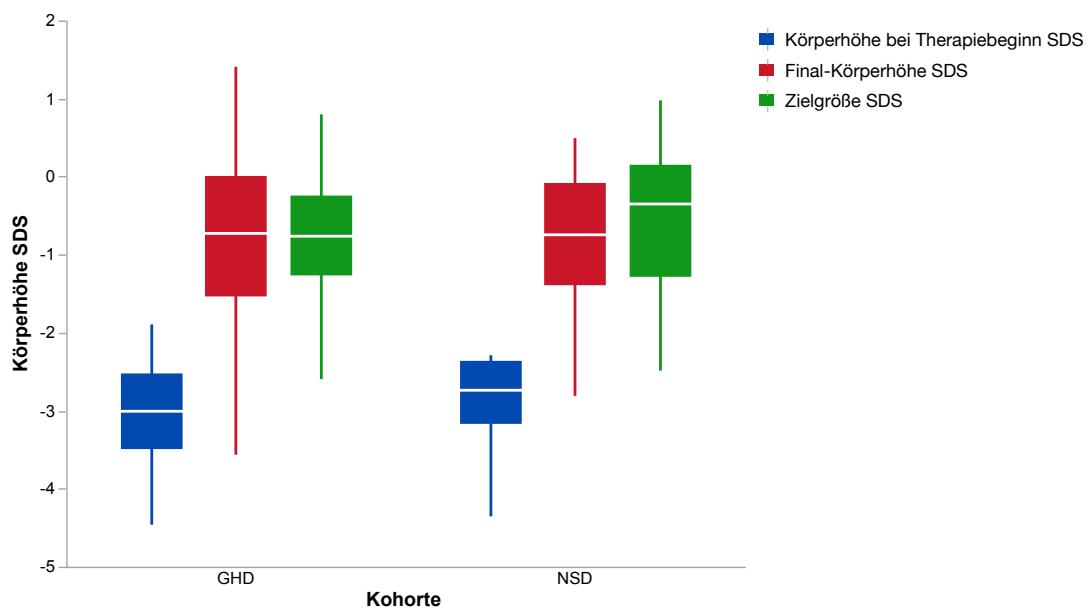
**Tab. 16: Auxologische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten am Ende des Aufholwachstums im Vergleich.**

*Körperhöhengewinn = (Körperhöhe Ende Aufholwachstum - Körperhöhe bei Therapiebeginn); Zielgrößen SDS nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Körperhöhe Ende Aufholwachstum - Zielgröße); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency; Aufholwachstum = Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit nach Therapiebeginn SDS = Standard Deviation Score.*

Parameter [Einheit]	NSD			GHD			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
<b>Dauer Aufholwachstum</b> [y]	17	3,1 ± 1,6	2,9 (1,0 – 6,6)	32	4,6 ± 1,9	4,2 (1,6 – 8,1)	<b>0,0049</b>
<b>Körperhöhe SDS</b> [SDS]	17	-1,36 ± 0,54	-1,50 (-2,09 – -0,15)	32	-1,10 ± 0,66	-1,11 (-2,15 – +0,75)	0,1509
<b>Körperhöhen- gewinn</b> [SDS]	17	+1,45 ± 0,71	+1,33 (+0,20 – +3,11)	32	+1,92 ± 0,82	+1,75 (+1,02 – +4,40)	0,0601
<b>Zielgröße SDS</b> [SDS]	18	-0,52 ± 0,98	-0,36 (-2,49 – +0,98)	32	-0,77 ± 0,76	-0,76 (-2,59 – +0,80)	0,3550
<b>Abstand zum Ziel</b> [SDS]	17	-0,95 ± 0,86	-1,06 (-2,16 – +0,39)	32	-0,33 ± 0,70	-0,31 (-1,66 – +1,04)	<b>0,0157</b>

### 3.3.2.3 Erwachsenenkörperhöhe

Die Therapie wurde im Median nach 8,4 Jahren (NSD) bzw. 11,1 Jahren (GHD) Therapie im Alter von 16,4 Jahren (beide Kohorten) beendet (Tab. 17). Die Therapiedauer war somit bei den Patienten mit der Diagnose GHD signifikant länger als die der NSD-Patienten ( $p = 0,0001$ ). In Abb. 26 ist die Körperhöhe bei Therapiebeginn, die Erwachsenenkörperhöhe und die Zielgröße beider Kohorten im Vergleich dargestellt.



**Abb. 26: Körperhöhe bei Therapiebeginn, Erwachsenenkörperhöhe und Zielgröße der NSD-Patienten und der GHD-Patienten im Vergleich.**

Die Körperhöhen unterschieden sich nicht signifikant.

Anzahl der Patienten ( $n$ ) zu den Untersuchungszeitpunkten: NSD:  $n = 18$ ; GHD:  $n = 32$ . SDS = Standard Deviation Score; NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Die NSD-Patienten erreichten im Median eine Erwachsenenkörperhöhe von -0,74 SDS (172,9 cm). Der Abstand der Erwachsenenkörperhöhe zur Zielgröße lag im Median bei -0,07 SDS (-0,4 cm). 15 der 18 NSD-Patienten (83 %) erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe im familiären Zielbereich. Der familiäre Zielbereich wurde definiert als ein Abstand der Erwachsenenkörperhöhe SD zum Zielgrößen SDS von  $< 1,3$  SDS. Die Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe erfolgte im Median im Alter von 24,8 Jahren.

Die Patienten mit der Diagnose GHD waren bei der Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe signifikant jünger als die NSD-Patienten (17,7 Jahre). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der erreichten Erwachsenenkörperhöhe (-0,73 SDS;  $p = 0,6686$ ) sowie bei dem Abstand der Erwachsenenkörperhöhe zur Zielgröße (+0,11 SDS;  $p = 0,0833$ ). Alle GHD-Patienten (100 %) erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe im familiären Zielbereich. Die GHD-Patienten konnten im Vergleich zur Körperhöhe bei Therapiebeginn einen Körperhöhengewinn von +2,36 SDS erreichen bei den NSD-Patienten lag der Körperhöhengewinn bei +1,77 SDS ( $p = 0,2923$ ).

**Tab. 17: Auxologische Daten der NSD-Patienten und GHD-Patienten bei Erfassung der Erwachsenenkörperhöhe im Vergleich.**

SDS = Standard Deviation Score; Zielgröße nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Erwachsenenkörperhöhe - Zielgröße); Körperhöhengewinn = (Erwachsenenkörperhöhe - Körperhöhe bei Therapiebeginn); NSD = Neurosekretorische Dysfunktion; GHD = Growth Hormone Deficiency.

Parameter [Einheit]	NSD			GHD			Vergleich p-Wert
	n	MW ± SD	Median (SW)	n	MW ± SD	Median (SW)	
Therapiedauer [y]	18	8,1 ± 2,8	8,4 (3,3 - 11,8)	29	11,3 ± 1,6	11,1 (8,1 - 14,3)	0,0001
Alter Erwachsenen- körperhöhe [y]	18	25,3 ± 6,2	24,8 (17,3 - 38,3)	32	17,9 ± 1,7	17,7 (15,8 - 23,8)	<0,0001
Erwachsenen- körperhöhe [cm]	18	171,8 ± 6,8	172,9 (158,6 - 181,4)	32	172,8 ± 7,4	173,0 (153,4 - 187,8)	0,6284
Erwachsenen- körperhöhe SDS [SDS]	18	-0,89 ± 0,97	-0,74 (-2,81 - +0,48)	32	-0,76 ± 1,06	-0,73 (-3,56 - +1,41)	0,6686
Zielgröße [cm]	18	174,4 ± 6,8	175,5 (160,8 - 184,8)	32	172,9 ± 5,2	172,8 (160,1 - 183,5)	0,4255
Zielgröße SDS [SDS]	18	-0,52 ± 0,98	-0,36 (-2,49 - +0,98)	32	-0,77 ± 0,76	-0,76 (-2,59 - +0,80)	0,3550
Abstand zum Ziel [cm]	18	-2,6 ± 5,0	-0,4 (-13,7 - +3,8)	32	-2,1 ± 0,8	+0,6 (-8,1 - +9,0)	0,0886
Abstand zum Ziel [SDS]	18	-0,37 ± 0,74	-0,07 (-1,98 - +0,54)	32	+0,01 ± 0,68	+0,11 (-1,16 - +1,29)	0,0833
Körperhöhen- gewinn [SDS]	18	+1,99 ± 0,74	+1,77 (+0,82 - +3,81)	32	+2,26 ± 1,06	+2,36 (+0,39 - +4,56)	0,2923

### 3.3.3 Zusammenfassung Vergleich NSD und GHD

Vor Therapiebeginn zeigten alle Patienten ein reduziertes, Perzentil-flüchtiges Wachstum außerhalb des familiären Zielbereichs. Das Alter bei Therapiebeginn lag in der GHD-Kohorte signifikant unter dem der NSD-Patienten ( $p = 0,0034$ ). Der Körperhöhen-SDS zu Beginn der GH-Therapie unterschied sich nicht signifikant.

Nach einem Jahr GH-Therapie erreichte der Unterschied in der Körperhöhe keine Signifikanz. Die Körperhöhe der NSD-Patienten näherte sich dabei dem Normkollektiv um  $+0,69$  SDS an, die der GHD-Patienten stieg signifikant mehr um  $+0,85$  SDS ( $p = 0,0033$ ). Das Therapieansprechen nach iGRO unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,5247$ ). Es erreichten 14 der 18 Patienten (77 %) mit der Diagnose NSD eine HV im Zielbereich. Bei den GHD-Patienten lagen 23 der 31 Patienten (74 %) im Zielbereich. In den HV-Zielkurven zeigten 14 der 18 NSD-Patienten (78 %) eine HV im Bereich mittlere HV bis mittlere HV  $-1$  SD, bei den GHD-Patienten lagen 25 der 32 Patienten (78 %) in diesem Bereich.

Die Patienten mit der Diagnose GHD zeigten ein signifikant längeres Aufholwachstum. Eine Körperhöhe im familiären Zielbereich erreichten 10 der 18 NSD-Patienten (55 %). Bei den GHD-Patienten lagen 29 der 32 Patienten (91 %) am Ende des Aufholwachstums im familiären Zielbereich. Die erreichte Körperhöhe SDS und der Körperhöhengewinn während des Aufholwachstums unterschied sich nicht signifikant.

Weder die Erwachsenenkörperhöhe, noch der Körperhöhengewinn, noch der Abstand zur Zielgröße der NSD-Patienten unterschied sich signifikant von den Parametern der GHD-Patienten. Die Erwachsenenkörperhöhe lag bei 15 der 18 Patienten (83 %) der NSD-Kohorte und allen Patienten der GHD-Kohorte (100 %) im familiären Zielbereich.

## **4 Diskussion**

Kleinwuchs ist ein häufiger Vorstellungsgrund in der pädiatrischen Endokrinologie. Die Neurosekretorische Dysfunktion (NSD) als Form des Wachstumshormonmangels wurde erstmals 1984 von Spiliotis et al. beschrieben und ist definiert als eine verminderte Spontansekretion von Wachstumshormon bei Vorhandensein einer normalen reaktiven Sekretion auf Stimulation im Rahmen eines endokrinen Tests (Spiliotis et al., 1984).

Das Ziel dieser Studie lag in der Überprüfung der Indikationsstellung der GH-Therapie und der Erfassung der Erwachsenenkörperhöhen von allen NSD-Patienten (Vgl. Kapitel 1.3). Hierfür wurden die Patientendaten mit einer Vergleichsgruppe bestehend aus Patienten mit der Diagnose idiopathischer GH-Mangel (iGHD) ins Verhältnis gesetzt.

### **4.1 Kurzfassung eigener Ergebnisse**

Im Rahmen der Auswertung ergab sich, dass sowohl in der NSD-Kohorte, als auch in der GHD-Kohorte ein relevanter GH-Mangel vorlag. Es existierten relevante Unterschiede im Wachstum vor Therapiebeginn. Hierzu gehören unter anderem eine bei den GHD-Patienten geringere Körperhöhe im Alter von vier Jahren, eine geringere IGF-1-Konzentration bei Therapiebeginn, eine kleinere prätherapeutische HV sowie ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn und eine im Verhältnis dazu geringere Körperhöhe. Das Therapieansprechen zeigte sich in den beiden Kohorten nicht unterschiedlich. Unterschiede in den Körperhöhen beider Kohorten erreichten weder nach einem Jahr GH-Therapie, noch nach dem Aufholwachstum oder bei der Erwachsenenkörperhöhe das Signifikanzniveau.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der NSD- und GHD-Patienten dieser Studie vor dem Hintergrund der Literatur zu NSD- und GHD-Patienten und anderen Erkenntnissen aus aktuellen Studien diskutiert werden.

## 4.2 Natürlicher Wachstumsverlauf bis zum Therapiebeginn

Bei dem Vergleich der auxologischen Daten bei Geburt fiel ein signifikant niedrigeres Geburtsgewichtes bei den Patienten mit der Diagnose NSD von im Median -0,51 SDS auf, verglichen mit dem der Patienten mit der Diagnose GHD, bei denen das Geburtsgewicht im Median bei -0,35 SDS lag ( $p = 0,0019$ ). Dabei zeigten die Patienten der NSD-Kohorte eine höhere Geburtslänge (im Median +0,70 SDS) als die der GHD-Kohorte (+0,25 SDS), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,7557$ ). Diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien, die zeigten, dass GH einen geringen Effekt auf das intrauterine Wachstum hat, Kinder mit schweren hypophysären Ausfällen jedoch zum Zeitpunkt der Geburt eine geringfügig kleinere Geburtslänge bei einem höheren Geburtsgewicht aufwiesen (Mehta et al., 2005, De Luca et al., 1995).

Im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung zeigten beide Kohorten ein Perzentil-flüchtiges Wachstum. Die GHD-Patienten zeigten ab einem Alter von 4 Jahren (U8) eine signifikant kleinere Körperhöhe als die Patienten mit der Diagnose NSD (-3,10 SDS GHD vs. -2,54 SDS NSD;  $p = 0,0024$ ). Dies spricht für einen stärker ausgeprägten Phänotyp der GHD-Patienten, welcher auch eine mögliche Erklärung für das jüngere Alter bei Therapiebeginn der GHD-Patienten sein könnte (siehe Kapitel 4.3.2). Es lässt sich schlussfolgern, dass in beiden Kohorten ein vermindertes natürliches Wachstum im Sinne eines Perzentil-flüchtigen Wachstums und somit eine Wachstumsstörung vorlag. Diese scheint in der Kohorte der GHD-Patienten stärker ausgeprägt zu sein.



### **4.3 Auxologische und laborchemische Charakteristika bei Therapiebeginn**

#### **4.3.1 NSD1 und NSD 2**

##### **4.3.1.1 Diagnosestellung der NSD-Kohorten**

Dabei waren folgende Diagnosekriterien ausschlaggebend für die Einteilung in die Kohorten:

Acht Patienten erfüllten das Diagnosekriterium „Wachstumsgeschwindigkeit < 25. Perzentile“ nicht. Die Wachstumsgeschwindigkeit vor Therapiebeginn unterschied sich signifikant zwischen den beiden Kohorten ( $p = 0,0252$ ). Sie lag in der Kohorte NSD 1 bei  $-1,67 \pm 0,73$  SDS, bei der Kohorte NSD 2 bei  $-0,39 \pm 1,34$  SDS. Es zeigten jedoch alle Patienten ein Abweichen vom Perzentil-parallelen Wachstum des Zielgrößenbereichs, weshalb das Kriterium „Auffälliges Wachstum“ dennoch bei allen Patienten erfüllt wurde. Die Einteilung erfolgte dennoch in Kohorte 2, um die Relevanz der prätherapeutischen Wachstumsgeschwindigkeit auf das Therapieansprechen besser einschätzen zu können. Im Vergleich zu der in dieser Studie beobachteten HV war die HV vor Therapiebeginn in den Studien von Caiulo ( $-2,1 \pm 1,7$  SDS) und Heydt ( $-1,87 \pm 1,7$  SDS) niedriger und entsprach eher der in der Kohorte NSD 1 beobachteten HV (Caiulo et al., 2017, Heydt, 2015a). In der Kohorte NSD 2 scheint, betrachtet man die prätherapeutische HV der Patienten alleine, der GH-Mangelweniger ausgeprägt zu sein, dies ist in Zusammenschau der im Folgenden diskutierten, weiteren prätherapeutischen Parameter jedoch unwahrscheinlich.

Zwei der Patienten der NSD 2-Kohorte erfüllten das Diagnosekriterium einer „Knochenalter-Retardierung > 1 SD“ nicht. Dennoch ließ sich kein signifikanter Unterschied des Knochenalters zwischen beiden Kohorten feststellen ( $p = 0,2729$ ). Bei einer Retardierung von im Median  $-2,2$  bzw.  $-1,8$  Jahren (NSD 1 bzw. NSD 2) ist die Knochenalter-Retardierung der Patienten dieser Studie mit der von NSD-Patienten anderer Studien vergleichbar (Heydt, 2015a, Bercu et al., 1986, Hernandez et al., 1991, Radetti et al., 2003, Rochiccioli et al., 1990). Da sich die beiden Kohorten der Studie sowohl innerhalb der Studie als auch im Vergleich zur Literatur nicht signifikant unterschieden, gehen wir davon aus, dass beide Studienpopulationen eine Retardierung des Knochenalters aufwiesen, die der einer GH-Mangel-Population entspricht.

Die Unterschiede in der Messung der spontanen Nachtsekretion erreichten keine Signifikanz. Zwei Patienten der NSD 2-Kohorte wiesen einen Peak der spontanen Nachtsekretion von 8,25 ng/ml bzw. 8,8 ng/ml auf und lagen dabei etwas über dem Cut-off von 7,8 ng/ml. Zwei weitere Patienten lagen ebenfalls gering über dem Cut-off für den Mittelwert der spontanen Nachtsekretion (3,1 ng/ml). Ihre Mittelwerte lagen bei 3,42 ng/ml bzw. 3,63 ng/ml. Diese Patienten erfüllten ansonsten alle Diagnosekriterien. Bei eindeutiger Klinik eines Wachstumshormonmangels wurden diese Patienten dennoch in die Studie integriert. Einschlusskriterien bezüglich der GH-Diagnostik in anderen Studien zur NSD waren z. B. ein Mittelwert in der GH-Spontansektretion < 3,0 ng/ml (Heydt, 2015a, Rochiccioli et al., 1990), < 3,2 ng/ml (Hernandez et al., 1991, Sydlik et al., 2017) bzw. < 3,3 ng/ml (Radetti et al., 2003) und / oder eine maximale GH-Sekretion von < 8,0 ng/ml (Sydlik et al., 2017). Hier wurde die GH-Spontansektretion häufig über 24 Stunden gemessen, was durch die geringere GH-Sekretion während der Wachzeiten im Vergleich zur Nacht mit niedrigeren Durchschnittskonzentrationen einhergeht (Heydt, 2015a, Hernandez et al., 1991, Rochiccioli et al., 1990). In der vorliegenden Arbeit kamen folglich zum Teil strengere Cut-off-Werte für die Nachtsekretion als in der Literatur zur Anwendung, sodass bei Patienten die diese gering verfehlten davon auszugehen ist, dass diese die Cut-off-Werte anderer Studien erfüllt hätten. Ein strenger gewählter Cut-off geht dabei mit einer geringeren Rate an falsch-positiven Ergebnissen einher. Die in dieser Arbeit verwendeten Cut-off-Werte wurden auf Basis einer hausinternen retrospektiven Studie gewählt (Binder et al., 2011, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, 2020).

Beide Kohorten zeigten eine signifikante Differenz der Konzentrationen von IGF-1 und IGFBP-3 ( $p = 0,0471$  bzw.  $p = 0,0030$ ), wobei beide Konzentrationen bei den NSD 2-Patienten niedriger waren. Die Konzentration dieser Parameter stellte sich in der Literatur inhomogen dar (Heydt, 2015a, Sydlik et al., 2017, de Ridder et al., 2007). Die Werte der Patienten dieser Studie lagen innerhalb des Ranges in der Literatur und sind somit plausibel für einen GH-Mangel. Die Konzentration von IGF-1 bzw. IGFBP-3 reflektieren die endogene GH-Sekretion (Juul and Skakkebaek, 1997). Die niedrigeren Konzentrationen in der NSD 2-Kohorte sind ein Hinweis darauf, dass die Ausprägung des GH-Mangels bei den NSD 2-Patienten nicht geringer ist, als die der NSD 1-Patienten.

Die Kohorte NSD 1 war bei Therapiebeginn signifikant älter als die Kohorte NSD 2 (9,1 vs. 5,4 Jahre;  $p = 0,0198$ ), während sich die Körperhöhe bei Therapiebeginn (-2,76 SDS (NSD 1) vs. -2,70 SDS (NSD 2)) und der Abstand zum Ziel zwischen beiden Kohorten nicht signifikant unterschieden. Betrachtet man die Körperhöhe bei Therapiebeginn in Relation zum Alter zeigten die NSD 1 Patienten eine verhältnismäßig höhere Körperhöhe, da bei einem Perzentil-flüchtigen Wachstum von einer geringeren Körperhöhe bei höherem Alter bei Therapiebeginn auszugehen ist. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass der Phänotyp der NSD 2-Patienten nicht geringer ausgeprägt war als der der NSD 1-Patienten.

Die GH-Konzentration nach Stimulation war nicht signifikant unterschiedlich. Bei allen Patienten lag das klinische Bild eines GH-Mangels vor. Die Patienten der Kohorte NSD 1 waren bei Pubertätsbeginn signifikant älter als die Patienten der Kohorte NSD 2, wobei bei Betrachtung der graphischen Darstellung des Alters bei Pubertätsbeginn (siehe Abb. 11) auffällt, dass der Großteil der Datenpunkte im selben Spektrum liegen. In der Studie von Heydt lag das Alter der männlichen NSD-Patienten bei Eintritt in die Pubertät zwischen dem der beiden Kohorten dieser Studie. Das Alter der weiblichen Patienten zeigte sich identisch zu dem in dieser Studie beobachteten Alter. Der Eintritt erfolgte bei allen Patienten spontan, ein zufällig signifikanter Unterschied ist wahrscheinlich.

### **4.3.1.2 Therapieansprechen der NSD-Kohorten**

Die Körperhöhen unterschieden sich zu keinem der Untersuchungszeitpunkte in den ersten fünf Therapiejahren signifikant. Der Körperhöhengewinn lag nach zwei bzw. drei Jahren GH-Therapie bei den NSD 2-Patienten über dem der NSD 1-Patienten. Betrachtet man die HV nach einem Therapiejahr, so erreichten die Patienten beider Kohorten zu etwa gleichen Anteilen den Zielbereich der HV-Zielkurven sowie nach iGRO (Ranke et al., 1999, Bakker et al., 2008). Es zeigt sich zusammenfassend ein vergleichbares Ansprechen auf die GH-Therapie in den ersten fünf Therapiejahren in beiden Kohorten, welches zudem mit dem Therapieansprechen in der Literatur übereinstimmt (Tab. 18). So berichtet Caiulo et al. (2017) von einer Körperhöhe bei Therapiebeginn bei  $-3,3 \pm 1,5$  SDS, nach drei Jahren lag diese bei  $-2,3 \pm 1,0$  SDS.

Dies entspricht einem Körperhöhengewinn von  $+1,2 \pm 1,0$  SDS, welcher vergleichbar mit dem in dieser Studie beobachteten Körperhöhengewinn ist. Die Patienten in den Studien von Heydt (2015a) und Hernandez et al. (1991) waren bei Therapiebeginn etwas kleiner als die Patienten dieser Studie ( $-3,11$  SDS bzw.  $-3,40$  SDS), zeigten aber einen vergleichbaren Anstieg der Körperhöhe nach einem Jahr GH-Therapie auf  $-2,48$  SDS bzw.  $-2,98$  SDS. Bei einer Start-Körperhöhe von  $-3,01 \pm 0,47$  SDS zeigten die Patienten von Sydlik et al. ebenfalls einen vergleichbaren Körperhöhengewinn von  $+0,7 \pm 0,48$  SDS nach einem Therapiejahr und  $+1,51 \pm 0,75$  SDS nach vier Therapiejahren (Sydlik et al., 2017). Die mit der Literatur vergleichbaren Ergebnisse des Kurzzeitansprechens verdeutlichen die Plausibilität der erhobenen Daten zur NSD dieser Studie als Basis einer folgenden Diskussion der Therapieindikation und Erwachsenenkörperhöhen. Zudem legen diese Ergebnisse dar, dass beide NSD-Kohorten ein erfolgreiches Therapieansprechen im ersten Jahr zeigten.

Unterschiede in der Dauer des Aufholwachstums, dem Körperhöhengewinn, sowie der Körperhöhe am Ende des Aufholwachstums erreichten keine Signifikanz. Die Dauer des Aufholwachstums lag in der Kohorte NSD 2 allerdings über der der NSD 1-Patienten. Auch war der Körperhöhengewinn in der NSD 2-Kohorte höher. Auffällig war, dass 33 % vs. 64 % (NSD 1 vs. NSD 2) eine Körperhöhe im familiären Zielbereich erreichten, der Abstand der Körperhöhe zur Zielgröße war im Median bei den NSD 1-Patienten ( $-1,53$  SDS) größer als bei den Patienten der Kohorte NSD 2 ( $-0,54$  SDS), dennoch war dieser Abstand der Körperhöhe zur Zielgröße nicht signifikant unterschiedlich. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz konnte in dieser Studie nicht identifiziert werden, hier handelt es sich eventuell um eine Verzerrung aufgrund der geringen Kohortengröße. Dennoch verdeutlichen diese Ergebnisse, dass in beiden Kohorten ein therapiebedürftiger GH-Mangel mit einem guten Ansprechen vorlag.

Die Körperhöhe nach Ende des Aufholwachstums scheint allerdings nicht entscheidend für die Erwachsenenkörperhöhe zu sein. Alle NSD 1-Patienten (100 %) erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe im familiären Zielbereich. Bei den NSD 2-Patienten erreichten dies 75 %. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Erwachsenenkörperhöhe sowie bei der Erwachsenenkörperhöhe im Bezug zur

Zielgröße festgestellt werden. Ebenfalls lag kein signifikant unterschiedlicher Körperhöhengewinn vor (+1,74 vs. +1,93 SDS;  $p = 0,8203$ ). Die Erwachsenenkörperhöhe der Patienten dieser Studie stimmte mit der der Patienten aus der Studie von (Heydt, 2015a) überein, wobei die Erwachsenenkörperhöhe unserer Studie etwas höher, der Abstand zur Zielgröße dafür etwas größer war (siehe Tab. 18). Dies lag möglicherweise an einer geringeren Zielgröße der Patienten von Heydt. Auch konnten die Patienten ähnlich viel an Körperhöhe im Vergleich zum Therapiebeginn gewinnen. Im Gegensatz dazu konnten unsere Patienten im Vergleich zur Studie von (Radetti et al., 2003) eine höhere Erwachsenenkörperhöhe erreichen. Zudem erzielten sie einen deutlich größeren Körperhöhengewinn. Dennoch lagen die Patienten von Radetti et al. im Mittel im familiären Zielbereich. Auffällig ist das in der Studie von Radetti et al. höhere Alter bei Therapiebeginn, was zu einem rasch eintretenden Pubertätsbeginn geführt haben könnte und, neben der geringeren Zielgröße der Patienten, eine mögliche Erklärung für den im Vergleich zu den anderen Studien geringeren Körperhöhengewinn sowie die geringere Erwachsenenkörperhöhe sein könnte.

Zusammenfassend ließ sich kein relevanter Unterschied im Therapieansprechen zwischen den Kohorten NSD 1 und NSD 2 feststellen. Beide Kohorten zeigen ein mit den zur NSD in der Literatur verfügbaren Daten vergleichbares Therapieansprechen. Ein Vergleich der gesamten NSD-Kohorte, inklusive der Patienten, die einzelne Diagnosekriterien nicht erfüllten, mit Patienten der Diagnose GHD ist deshalb möglich.

**Tab. 18: Vergleichswerte der Erwachsenenkörperhöhe von NSD-Patienten.**

Diese Tabelle stellt einen Vergleich der Erwachsenenkörperhöhe nach GH-Therapie der NSD-Patienten dieser Studie mit Werten aus der Literatur dar.

SDS = Standard Deviation Score; Zielgröße nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Erwachsenenkörperhöhe – Zielgröße); Körperhöhengewinn = (Erwachsenenkörperhöhe – Körperhöhe bei Therapiebeginn); m = männlich; w = weiblich. MW ± SD.

	Diese Arbeit (NSD gesamt)	(Heydt, 2015a)	(Radetti et al., 2003)	(Sydlik et al., 2017)	(Hernandez et al., 1991)
Patientenanzahl (m/w)	21 (19/3)	51 (51/0)	14 (8/6)	49 (32/17)	16 (12/4)
Alter Therapie- beginn [y]	7,7 ± 3,0	8,2 ± 2,4	10,5 ± 2,1	9,7 ± 2,9	9,6 ± 1,7
Körperhöhe bei Therapiebeginn [SDS]	-2,85 ± 0,57	-3,11 ± 0,81	-2,9 ± 0,5	-2,82 ± 0,64	-3,40 ± 0,84
Körperhöhe nach einem Jahr [SDS]	-2,24 ± 0,70	-2,48 ± 0,79	-	-	-2,98 ± 0,69
Körperhöhen- gewinn nach einem Jahr [SDS]	+0,63 ± 0,34	+0,83 ± 0,35	-	+0,77 ± 0,48	-
Dauer GH- Therapie [y]	7,9 ± 2,7	2 – 10	-	1 – 8	-
Zielgröße [SDS]	-0,50 ± 0,92	-	-1,9 ± 1,3	-	-
Erwachsenen- körperhöhe [SDS]	-0,84 ± 0,90	-0,97 ± 0,97	-1,9 ± 1,3	-1,85 ± 0,83 (n=15)	-
Abstand zum Ziel [SDS]	-0,34 ± 0,71	-0,17 ± 0,8	0	-	-
Körperhöhen- gewinn [SDS]	+2,01 ± 0,69	-	+1,0 ± 1,5	+ 1,17 ± 0,93 (n = 15)	-
HV-Definition Erwachsenen- körperhöhe	HV < 0,4 cm/y	-	HV = 0cm/y für 6 Monate	-	-

### 4.3.2 GHD und NSD

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die NSD-Patienten bei einem medianen Alter von 8,0 Jahren signifikant älter als die Patienten mit der Diagnose GHD, die bei Therapiebeginn im Median 5,4 Jahre alt waren ( $p = 0,0034$ ). Dabei zeigten die Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Körperhöhe sowie im Abstand zur Zielgröße (NSD 1 vs. NSD 2: -2,75 vs. -3,01 SDS und -2,37 und -2,22 SDS). Das höhere Alter bei Therapiebeginn sowie eine damit einhergehende in Relation zum Alter bei Therapiebeginn größere Körperhöhe könnte auf einen schwächer ausgeprägten Phänotyp der NSD-Patienten im Vergleich zu dem der GHD-Patienten schließen lassen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen der Auswertung der auxologischen Daten bei Geburt und des natürlichen Wachstumsverlaufes in den ersten vier Lebensjahren (siehe Kapitel 4.2). Auch passt zu der These des geringer ausgeprägten Phänotyps bei den NSD-Patienten, dass diese vor Therapiebeginn eine signifikant höhere HV als die Patienten mit der Diagnose GHD zeigten ( $p = 0,0190$ ). Beide Kohorten wiesen ein Perzentil-flüchtiges Wachstum und eine im Verhältnis zum Normkollektiv verminderte Körperhöhe auf. Für die Ergebnisse dieser Studie ist der signifikante Altersunterschied zudem insofern relevant, da ein jüngeres Alter bei Therapiebeginn mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert ist (Binder et al., 2007, Reiter et al., 2006, Zadik et al., 1993, Ranke et al., 2007).

In Literatur sind die GHD-Patienten bei Therapiebeginn deutlich älter als die GHD-Patienten dieser Studie und gleichen eher dem Alter bei Therapiebeginn der NSD-Patienten dieser Studie (Heydt, 2015a, Radetti et al., 2003, de Ridder et al., 2007, Cutfield et al., 1999, Westphal and Lindberg, 2008, Frisch and Birnbacher, 1995). Eine Ausnahme hierzu stellt die Studie von Straetemans et al. (2019) dar, in der das mediane Alter bei Therapiestart bei 6,6 Jahren lag. Zum Teil lag das Alter sogar deutlich über dem in unserer Studie in beiden Kohorten beobachteten Alter bei Therapiebeginn, hier hatte bei einem Teil der Patienten sogar bereits die Pubertät eingesetzt (Bramswig et al., 1995, Blethen et al., 1997, Carel et al., 2002, Thomas et al., 2001, Rachmiel et al., 2007). Das spätere Alter bei Therapiebeginn ist häufig mit einer geringeren Erwachsenenkörperhöhe assoziiert. Zudem fällt bei Betrachtung von Alter und Körperhöhe der GHD-Patienten in der Literatur auf, dass diese mit den Werten der NSD-Patienten unserer Studie vergleichbar sind (Heydt, 2015a, Coste et al., 1997, Radetti et al., 2003, de Ridder et al., 2007). Alle Patienten in anderen Studien

zeigten ein höheres Alter bei Therapiebeginn als das der GHD-Patienten dieser Studie, einige zeigten sogar ein höheres Alter als die NSD-Patienten dieser Studie (Bramswig et al., 1995, Blethen et al., 1997, August et al., 1998, Carel et al., 2002, Thomas et al., 2001). Im Hinblick auf unsere These des stärker ausgeprägten Phänotyps der GHD Patienten im Verhältnis zu den NSD-Patienten dieser Studie würde dies bedeuten, dass die NSD-Patienten dieser Studie einen ähnlich ausgeprägten Phänotyp haben wie GHD-Patienten anderer Studien bzw. die GHD-Patienten dieser Studie einen besonders stark ausgeprägten Phänotyp aufwiesen. Nur wenige Studien zeigten eine Abweichung der Körperhöhe zu den Patienten beider Kohorten dieser Studie in beide Richtungen: eine etwas größere Körperhöhe bei Therapiebeginn (Reiter et al., 2006) bzw. eine etwas geringere Körperhöhe bei Therapiebeginn (Frisch and Birnbacher, 1995, Ooi and Wu, 2011), wobei es sich bei der zuletzt zitierten Studie um ein malaysisches Kollektiv handelte deren Körperhöhenbereich unter dem europäischen liegt (Bong et al., 2015). Vergleichswerte der Körperhöhe bei Therapiebeginn sind in Tab. 18 und Tab. 19 zu sehen. Der Abstand zur Zielgröße bei Therapiebeginn unterschied sich in beiden Kohorten nicht signifikant und entsprach dem in anderen Studien beobachteten Abstand zur Zielgröße bei Therapiebeginn (Straetmans et al., 2014, August et al., 1998, Carel et al., 2002) bzw. war etwas größer als beschrieben (Radetti et al., 2003, Bramswig et al., 1995).

In der Literatur lassen sich nur wenige Angaben zur Wachstumsgeschwindigkeit bei Therapiestart in SDS finden. Die HV der NSD-Patienten dieser Studie lag geringfügig unter der der NSD-Patienten der Studie von Sydlik et al. (2017) und geringfügig über der der NSD Patienten von Heydt und Hernandez et al., wobei bei der letzteren Studie die HV in Relation zum Knochenalter anstelle des chronologischen Alters in SDS erfasst wurde (Heydt, 2015a, Hernandez et al., 1991). Die HV der GHD-Patienten zeigte sich im Literaturvergleich mit anderen GHD-Patienten ebenfalls sowohl geringer (Carel et al., 2002) als auch höher (Heydt, 2015a). Dabei lag die HV beider Kohorten jeweils ebenfalls unter bzw. über der HV der eben benannten Studien, unabhängig von der untersuchten Patientengruppe. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der Phänotyp der GHD-Patienten dieser Studie zwar stärker ausgeprägt war als der der NSD-Patienten, beide Patientengruppen aber in der Literatur im Ausprägungsgrad des Phänotyps im Mittelfeld lagen und sich nicht pauschal konstatieren lässt, dass eine der beiden Kohorten stets einen geringeren Phänotyp aufweist.



Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Retardierung des Knochenalters, wobei diese bei den NSD-Patienten etwas stärker ausgeprägt war als bei den GHD-Patienten (-2,0 vs. -1,6 Jahre). Dies lässt sich auf das höhere Alter der NSD-Patienten bei Therapiebeginn zurückführen. Die Patienten dieser Studie zeigten im Vergleich mit der Literatur eine geringere Retardierung des Knochenalters, wobei in der Literatur das Alter bei Therapiebeginn meist über dem dieser Studie lag, die Retardierung des Knochenalters dementsprechend auch stärker ausfallen musste (Bercu et al., 1986, de Ridder et al., 2007, Rachmiel et al., 2007, Blethen et al., 1997, August et al., 1998). Bei einem ebenfalls höherem Alter bei Therapiebeginn lag die beobachtete Knochenalter-Retardierung von Thomas et al. (2001) und Radetti et al. (2003) zwischen der unserer Kohorten. Die Knochenalter-Retardierung der NSD-Patienten von Sydlik et al. (2017) glich der der GHD-Kohorte dieser Studie. Es lässt sich demnach schlussfolgern, dass die Retardierung des Knochenalters dieser Studie mit der in der Literatur abhängig vom Alter bei Therapiebeginn vergleichbar ist und eine GH-Therapie rechtfertigt.

Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied der IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration bei Therapiebeginn festgestellt werden, auch wenn bei Patienten der GHD-Kohorte jeweils geringere Konzentrationen vorlagen, was kongruent zu den Ergebnissen von Heydt (2015a) war. Dabei wiesen die laborchemischen Parameter dieser Studie in beiden Kohorten geringere Konzentrationen auf, als dies bei NSD und GHD-Patienten anderer Studien der Fall war (Heydt, 2015a, Sydlik et al., 2017). Die IGF-1-Konzentration in der Studie von de Ridder et al. (2007) lag zwischen der beider Kohorten unserer Studie. Die diskrepanten IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen der NSD- und GHD-Kohorten sind ebenfalls ein Hinweis auf einen stärker ausgeprägten Phänotyp der GHD-Patienten, wenngleich beide Kohorten eine deutlich reduzierte Konzentration beider Parameter aufwiesen und die Unterschiede keine Signifikanz erreichten. Die im Vergleich zur Literatur reduzierte IGF-1-Konzentration verdeutlicht den therapiebedürftigen GH-Mangel beider Kohorten dieser Studie.

Entsprechend der Diagnose unterschied sich die GH-Sekretion nach Stimulation signifikant, während die nächtliche GH-Spontanssekretion keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies. Dies deckt sich mit den Ergebnissen in der Literatur, bei denen die maximale GH-Sekretion nach Stimulation bei GHD-Patienten zwischen

3,3 ng/ml (Cutfield et al., 1999) und 8,6 ng/ml (Carel et al., 2002) lag, wobei Letztere nach dem Cut-off dieser Studie (7,8 ng/ml) zusätzlich zu den GHD-Patienten auch NSD-Patienten beinhalten würde. Die in der Literatur beschriebene GH-Sekretion nach Stimulation bei Patienten der Diagnose NSD lag deutlich über der dieser Studie, während die spontane durchschnittliche GH-Sekretion mit der dieser Studie übereinstimmte (Bercu et al., 1986, Rochiccioli et al., 1990, Sydlik et al., 2017). Neben der geringen Reproduzierbarkeit von GH-Stimulationstestungen und Unterschieden in den GH-Assay-Messungen (Carel et al., 1997, Ghigo et al., 1996), könnte die Diskrepanz der Stimulationswerte ein Hinweis darauf sein, dass der GH-Mangel bei den NSD-Patienten dieser Studie stärker ausgeprägt ist als in den oben genannten Studien.

Bei den Patienten dieser Studie konnte zu 21 % (NSD) bzw. zu 29 % (GHD) eine Normvariante der Hypothalamus-Hypophysenregion beobachtet werden. Bei 19 % der GHD-Patienten lag eine Ektopie der Neurohypophyse vor. Auch andere Forschungsgruppen berichten von Normvarianten der Hypothalamus-Hypophysenregion. Bei Ranke et al. (2018) hatten 38 % der iGHD-Patienten und 30 % der NSD-Patienten eine hypoplastische Adenohypophyse (definiert als eine Größe  $< -2$  SDS). Im Patientenkollektiv von Caiulo et al. (2017) wiesen 71 % der NSD-Patienten eine anteriore Hypophysen-Hypotrophie auf. Auch in den Studien von Maghnie et al. (1991) und Nagel et al. (1997) zeigten sich häufig Abnormitäten der Hypophyse. Eine Normvariante in dieser Region scheint sowohl das Auftreten einer NSD als auch einer GHD zu begünstigen.

In Anbetracht der oben genannten Ergebnisse kann konstatiert werden, dass die Patienten der Diagnose GHD vor Therapiebeginn einen stärker ausgeprägten Phänotyp des GH-Mangels aufwiesen, auch wenn die Unterschiede in der Studie oft das Signifikanzniveau nicht erreichten. In beiden Populationen lag ein GH-Mangel vor. Die erhobenen Parameter dieser Studie spiegeln sich in den Daten anderer Studien wider.

#### 4.4 Wachstumsgeschwindigkeitsveränderung und Aufholwachstum in den ersten fünf Therapiejahren mit GH

Die Körperhöhe nach einem Jahr GH-Therapie unterschied sich nicht signifikant, während der Körperhöhengewinn im ersten Therapiejahr bei den GHD-Patienten signifikant über dem der NSD-Patienten lag. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Diskrepanz liegt im höheren Alter der NSD-Patienten bei Therapiebeginn. Je älter die Patienten, desto mehr Zentimeter entsprechen einer Standardabweichung, die Änderung der Körperhöhe in SDS ist deshalb stark vom Alter bei Therapiebeginn abhängig (Bakker et al., 2008). Zusätzlich konnte in der Studie von Straetemans et al. (2014) ein höheres Therapieansprechen im ersten Jahr bei stärker ausgeprägten GH-Mangel, beurteilt nach der GH-Konzentration nach Stimulation, festgestellt werden. Die Tab. 18 und Tab. 19 zeigen einige ausgewählte Studien mit Vergleichsparametern. Unter anderem lässt sich der Körperhöhengewinn der GHD-Patienten im ersten Therapiejahr anhand der bisher in der Literatur beschriebenen Daten in dieser Studie als überdurchschnittlich identifizieren, welches ebenso wie der Unterschied zu den NSD-Patienten dieser Studie durch das höhere Alter bei Therapiebeginn in anderen Studien bedingt sein könnte (Heydt, 2015b, de Ridder et al., 2007, Hou et al., 2020). Hierfür spricht auch, dass die Patienten der Studie von Straetemans et al. (2019) bei einem nur geringfügig höheren Alter bei Therapiebeginn einen gleichen Körperhöhengewinn im ersten Therapiejahr zeigten.

Die Körperhöhe in den ersten fünf Therapiejahren wurde bei den Patienten der Diagnose NSD erfasst. Sie steigerte sich stets in den jährlichen Kontrollen von -2,73 SDS bei Therapiebeginn auf -2,08 SDS (+0,69 SDS) nach einem, -1,72 SDS (+1,13 SDS) nach zwei, -1,41 SDS (+1,37 SDS) nach drei, -1,20 SDS (+1,59 SDS) nach vier und -0,93 SDS (+1,84 SDS) nach fünf Behandlungsjahren. Das Beobachtete Wachstum in den ersten fünf Therapiejahren stimmt in Abhängigkeit mit dem Alter und der Körperhöhe bei Therapiebeginn mit Beobachtungen in der Literatur überein. Das Studienkollektiv von Caiulo et al. (2017), bestehend aus NSD-Patienten, zeigte bei gleichem Alter und etwas geringerer Körperhöhe bei Therapiebeginn einen Körperhöhengewinn von  $+1,2 \pm 1,0$  SDS nach drei Jahren. Weitere Studien zeigten einen Körperhöhengewinn im ersten Therapiejahr von +0,42 SDS (bei höherem Alter bei Therapiebeginn) und +0,82 SDS (bei geringerer Körperhöhe bei Therapiebeginn) (Hernandez et al., 1991) und (Heydt, 2015a). Bei ebenfalls etwas geringerer

Körperhöhe und höherem Alter bei Therapiebeginn zeigten die NSD-Patienten der Studie von Sydlik et al. einen vergleichbaren Körperhöhengewinn von  $+0,77 \pm 0,48$  SDS nach einem und  $+1,51 \pm 0,75$  SDS nach vier Therapiejahren (Sydlik et al., 2017). Hou et al. beschrieben bei chinesischen Kindern mit der Diagnose GHD eine Körperhöhe von  $-2,46 \pm 0,11$  SDS bei Therapiebeginn,  $-1,72 \pm 0,1$  SDS nach einem Jahr GH-Therapie,  $-1,25 \pm 0,14$  SDS nach zwei Jahren,  $-0,95 \pm 0,22$  SDS nach drei Jahren. In dieser Studie konnte demnach trotz eines höheren Alters bei Therapiebeginn ( $9,51 \pm 0,21$  Jahre) ein höherer Körperhöhengewinn als bei den NSD-Patienten der vorliegenden Studie beobachtet werden (Hou et al., 2020).

Es wurde ebenfalls die Änderung von IGF-1 und IGFBP-3 im Blut betrachtet. In beiden Kohorten fand eine deutliche Steigerung der IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration statt, es lag keine Signifikanz der Unterschiede vor. Die Patienten dieser Studie erreichten nach einem Jahr Therapie geringere Werte als in der Literatur beschrieben, zeigten allerdings auch deutlich geringere Ausgangswerte als die Patienten der Vergleichsstudien, sodass von einem proportionalen Ansprechen ausgegangen werden kann (Heydt, 2015a, Sydlik et al., 2017, Hou et al., 2020).

Das Aufholwachstum ist im ersten Therapiejahr am höchsten (López-Siguero et al., 2011, Binder et al., 2007) und spielt deshalb für den Therapieerfolg eine große Rolle. Es wurde deshalb eine weitere Evaluation des Therapieansprechens im ersten Therapiejahr mittels der iGRO-Formel nach Ranke et al. und den HV-Zielkurven nach Bakker et al. durchgeführt (Ranke et al., 1999, Bakker et al., 2008). Das Therapieansprechen nach iGRO unterschied sich zwischen beiden Kohorten nicht signifikant ( $p = 0,5247$ ). Es lagen 77 % NSD-Patienten im Zielbereich, definiert als ein SR-Wert  $> -1$ , während 74 % der GHD-Patienten diesen Zielbereich erreichten. Der Zielbereich der HV-Zielkurven nach Bakker et al. lag bei einer HV  $>$  Mittlere HV  $-1$  SD. Diesen erreichten mit 83 % der NSD-Patienten und 84 % der GHD-Patienten beide Kohorten etwa zu einem gleichen Anteil. Dabei lag die HV der GHD-Patienten signifikant über der der NSD-Patienten ( $p = 0,0315$ ). Durch das höhere Alter bei Therapiebeginn war eine niedrigere HV zu erwarten, was sich auch in den HV-Zielkurven widerspiegelte.

Diese Ergebnisse spiegeln ein vergleichbares Therapieansprechen im ersten Jahr nach GH-Therapie beider Kohorten wider. Es gilt es zu beachten, dass die Zielkurven von Bakker et al. lediglich auf Alter, Geschlecht und Diagnose beruhen, während die Formel nach Ranke auch Parameter wie das Geburtsgewicht, die maximale GH-Sekretion nach Stimulation, die GH-Dosis sowie Alter, Gewicht und Abstand zur Zielgröße bei Therapiebeginn berücksichtigt. Ein genaueres Vorhersageergebnis ist daher bei Anwendung der iGRO-Formel zu erwarten.

Bei dem Vergleich der Daten beider Kohorten am Ende des Aufholwachstums erreichte die längere Dauer des Aufholwachstums bei den GHD-Patienten ein Signifikanzniveau (4,2 Jahre vs. 2,9 Jahre;  $p = 0,0049$ ). Es lässt sich annehmen, dass hierbei das jüngere Alter der GHD-Patienten eine untergeordnete Rolle spielt und dies hauptsächlich durch den stärker ausgeprägten GH-Mangel der GHD-Patienten bedingt ist, da die Dauer des Aufholwachstums positiv mit der Ausprägung der Wachstumsstörung vor GH-Therapie korreliert ist (Binder et al., 2007). In der Studie von Binder et al., die Patienten mit einem autosomal dominant vererbten GH-Mangel untersuchte, die sich bei Therapiebeginn sehr klein präsentierten (-4,7 SDS), wurde dementsprechend auch die längste Dauer des Aufholwachstums (5,4 Jahre) beschrieben. Bei sehr inhomogenen Daten in der Literatur wies die Dauer des Aufholwachstums eine Streuung von zwei bis vier Jahren auf (Carel et al., 2002, Huet et al., 1999, Rappaport et al., 1997, Boersma et al., 1995).

Keine signifikanten Unterschiede konnten bei der Körperhöhe nach Ende des Aufholwachstums sowie dem Körperhöhengewinn während des Aufholwachstums festgestellt werden. Vergleicht man die Körperhöhe im Bezug zur Zielgröße (Abstand zum Ziel), so fällt ein signifikant höherer Abstand der NSD-Patienten im Vergleich zu den GHD-Patienten auf (-1,06 SDS vs. -0,31 SDS;  $p = 0,0157$ ). Diese Diskrepanz ist primär dadurch bedingt, dass ein effizientes Aufholwachstum während der GH-Therapie ein Einschlusskriterium der GHD-Patienten darstellte. Zusätzlich spielen hier mit Sicherheit ebenfalls das höhere Alter der NSD-Patienten bei Therapiebeginn sowie die stärkere Ausprägung des GH-Mangels bei den GHD-Patienten eine Rolle. Zudem überschritt sich das Aufholwachstum bei keinem der NSD-Patienten aber bei zwei der GHD-Patienten mit der Pubertät. Eine Studie von Rappaport et al. berichtete über das Aufholwachstum von 25 Patienten mit iGHD. Es wurde eine Körperhöhe von -0,8 SDS erreicht, welche einem Abstand zur Zielgröße von -0,6 SDS entspricht. Die Patienten

von Rappaport et al. waren bei Therapiebeginn mit 1,4 Jahren deutlich jünger und wiesen eine Körperhöhe zu Beginn der Therapie von -3,6 SDS auf. Ein inkomplettes Aufholwachstum wurde in der Literatur bei Non-Compliance und / oder einem höherem Alter bei Therapiebeginn mit GH beobachtet (Binder et al., 2007).

Zu Beginn der Therapie befand sich keiner der Patienten in der Pubertät. Das Alter bei Pubertätsbeginn beider Kohorten unterschied sich nicht signifikant. Der Eintritt in die Pubertät erfolgte bei allen Patienten spontan. Andere Studien, die männliche GHD-Patienten untersuchten, zeigten ein Alter bei Pubertätsbeginn (wie in dieser Studie definiert als G2) zwischen 12,2 und 14,7 Jahren, das somit mit dem bei uns beobachteten Wert vergleichbar ist (Heydt, 2015a, Blethen et al., 1997, Birnbacher et al., 1998, Thomas et al., 2001, Westphal and Lindberg, 2008). Das Alter bei Eintritt in die Pubertät wird in zahlreichen Studien nicht erfasst. Um einen pubertären Anstieg der HV von einem GH-bedingten Anstieg zu differenzieren, ist das Alter bei Pubertätsbeginn allerdings von großer Bedeutung. Eine Überschneidung von Pubertät und Aufholwachstum ist mit einer geringeren Erwachsenenkörperhöhe assoziiert, ein rechtzeitiger Beginn der GH-Therapie und ein Monitoring der Pubertät ist deshalb von hoher Relevanz (Wit and Boersma, 2002).

#### 4.4.1 Poor-Responder

Dem Therapieansprechen im ersten Jahr der GH-Therapie wird im Allgemeinen eine große Bedeutung als Prädiktor für das Therapieansprechen der nächsten Jahre und der Erwachsenenkörperhöhe zugesprochen (Sydlik et al., 2017, Bakker et al., 2008, Ranke et al., 1999, Straetemans et al., 2014, Ranke et al., 2007, Bang et al., 2012). Dem entgegen steht die Aussage nach Straetemans et al. (2019), dass sich das Therapieansprechen im ersten Jahr nur schlecht zur Vorhersage der Erwachsenenkörperhöhe nach Langzeit-GH-Therapie von präpubertären GHD-Kindern eignen würde.

Patienten mit einem geringen Ansprechen auf GH-Therapie, im Englischen als Poor-Responder bezeichnet, wurden nach (Bakker et al., 2008) definiert als ein KH-Gewinn  $< 0,5$  SDS im ersten Therapiejahr bzw. eine HV unter der Mittleren HV  $-1$  SD in den HV-Kurven nach Bakker et al. Die Begründung für diese Zielkurve beläuft sich darauf, dass die Kurve der mittleren HV  $-2$  SD nah an der HV vor Therapiebeginn liegt und kaum eine Verbesserung darstellt. Demnach wären in den Kohorten NSD bzw. GHD drei Patienten (17 %) bzw. fünf Patienten (16 %) als Poor-Responder identifiziert worden. In der Studie von Sydlik et al. (2017) erreichten 31 % der NSD Patienten dieses Ziel nicht (= Poor-Responder), was kongruent zu der Zahl an Poor-Respondern unter GHD-Patienten anderer Studien zu sein scheint (Ioimo et al., 2015). Somit scheint die Anzahl der Poor-Responder in der vorliegenden Arbeit etwa halb so groß zu sein als in anderen Arbeiten in denen die HV-Zielkurven zur Anwendung kamen. Dies spricht für das Vorliegen eines relevanten GH-Mangels bei unseren Patienten und eine geeignete Indikationsstellung für die GH-Therapie. Dabei sollte die HV (SDS) nicht als alleiniges Kriterium zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen werden, da hierbei der Eintritt in die Pubertät nicht berücksichtigt wird (Bakker et al., 2008). Zahlreiche Studien konstatierten den Körperhöhengewinn im ersten Therapiejahr als stärksten Prädiktor für das Outcome (Reiter et al., 2006, Ranke et al., 2007, Kristrom et al., 2009, de Ridder et al., 2007).

Verschiedene Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen wurden in Studien identifiziert. Hierzu ist als Erstes das Alter bei Therapiebeginn zu nennen. Je jünger die Patienten bei Therapiebeginn, desto besser das Ansprechen (Binder et al., 2007, Reiter et al., 2006, Zadik et al., 1993, Ranke et al., 2007). Als Zweites wichtiges

Kriterium gilt die Körperhöhe bei Therapiebeginn. Je kleiner die Patienten im Vergleich zum Normkollektiv bei Therapiebeginn, desto besser das Ansprechen (Binder et al., 2007). Dabei sei das Ansprechen unabhängig von der GH-Dosis im ersten Therapiejahr, vielmehr habe die kumulative GH-Dosis im Verlauf der Therapie sowie eine tägliche Applikation einen Einfluss auf das Ansprechen. (Binder et al., 2007, de Ridder et al., 2007, Cutfield et al., 1999). Den größten Einfluss auf die Erwachsenenkörperhöhe während der GH-Therapie scheint dabei das genetische Potenzial zu haben (Cutfield et al., 1999), weshalb zur Beurteilung des Therapieansprechens der Abstand zur Zielgröße als entscheidender Parameter gilt.

### **4.5 Erwachsenenkörperhöhe**

Die Erwachsenenkörperhöhe ist als Endpunkt der GH-Therapie von hoher Relevanz zur Beurteilung des Therapieansprechens. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich deshalb mit der Frage, ob mit der Erwachsenenkörperhöhe der familiäre Zielbereich erreicht wurde und die GH-Therapie dementsprechend erfolgreich war.

Unterschiede zwischen den Kohorten nach der Beendigung der GH-Therapie, welche das Signifikanzniveau erreichten, waren das durch das Studiendesign bedingte unterschiedliche Alter bei Messung der Erwachsenenkörperhöhe sowie die Dauer der GH-Therapie, welche bei den GHD-Patienten bei einer medianen Dauer von 11,1 Jahren signifikant über der der NSD-Patienten (8,4 Jahre) lag ( $p = 0,0001$ ). Bei Betrachten der unterschiedlichen GH-Therapiedauer verglichen mit dem Alter bei Therapiebeginn fiel auf, dass die GHD-Patienten bei Therapiebeginn im Median 2,6 Jahre jünger waren und eine um 2,7 Jahre längere Therapiedauer aufwiesen. Beide Kohorten waren bei Beendigung der GH-Therapie im Median 16,4 Jahre alt. Die unterschiedlich lange Therapiedauer scheint demnach vor allem durch das Alter bei Therapiebeginn bedingt zu sein. Die in der Literatur beschriebene Dauer der GH-Therapie bei NSD- und GHD-Studien weist Diskrepanzen auf und umfasst eine Zeitspanne zwischen 1 und 13 Jahren (Tab. 18 und Tab. 19). Die Therapiedauer in der Literatur lag dabei hauptsächlich im Bereich der Therapiedauer der NSD-Patienten dieser Studie, wobei meist ein höheres Alter bei Therapiebeginn vorlag (Heydt, 2015a, Sydlik et al., 2017, Blethen et al., 1997, Straetemans et al., 2019, Rachmiel et al., 2007, Westphal and Lindberg, 2008, de Ridder et al., 2007).



Als relevanter Parameter wurde bei allen Patienten die Erwachsenenkörperhöhe untersucht. Diese lag in der NSD-Kohorte im Median bei -0,74 SDS, während die der GHD-Kohorte bei -0,73 SDS lag. Die Erwachsenenkörperhöhe sowie der Körperhöhengewinn und der Abstand zur Zielgröße der NSD-Patienten unterschied sich nicht signifikant von den Parametern der GHD-Patienten.

Trotz der Bedeutung der Erwachsenenkörperhöhe für die Therapie ist die Datenlage zur NSD aufgrund weniger vorhandener Studien unzureichend (Grimberg et al., 2016, Hernandez et al., 1991, Hintz, 1995, Caiulo et al., 2017). Die wenigen Studien zur Erwachsenenkörperhöhe bei NSD-Patienten zeigen ein vergleichbares Therapieansprechen (Tab. 18) (Heydt, 2015a, Radetti et al., 2003, Sydlik et al., 2017).

Sydlik et al. (2017) untersuchten in einer Studie 49 präpubertäre NSD-Patienten (32 m / 17 w) und eine Kontrollgruppe aus 41 ISS-Patienten, die alle die auxologischen Kriterien eines GH-Mangels erfüllten. 15 der NSD-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studie die Therapie beendet und eine Final-Körperhöhe von  $-1,85 \pm 0,83$  SDS erreicht. Die Erwachsenenkörperhöhe der Studie von Sydlik et al. lag somit unter der in dieser Studie beobachteten Erwachsenenkörperhöhe. Ebenfalls fiel der Körperhöhengewinn geringer aus, dieser lag bei  $+1,17 \pm 0,93$  SDS (Sydlik et al., 2017). Das vergleichsweise verminderte Outcome in der Studie von Sydlik et al. lässt sich unter anderem durch das höhere Alter bei Therapiebeginn erklären, welches einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben scheint (Binder et al., 2007, Reiter et al., 2006, Zadik et al., 1993, Ranke et al., 2007). Alle Patienten der Studie waren bei Therapiebeginn präpubertär, allerdings erfolgte keine Evaluation der Pubertät während GH-Therapie, sodass eine Differenzierung zwischen GH-bedingtem Aufholwachstum und einem pubertären Wachstumsschub nicht möglich ist.

Denselben Limitationen unterlag die Studie von Radetti et al. in der das Alter bei Therapiebeginn über dem der Patienten dieser Studie lag. Ebenfalls wurde die Anzahl der Patienten, bei denen sich das Aufholwachstum mit der Pubertät überschneidet, nicht erfasst. Die Studienpopulation von Radetti et al. umfasste 14 NSD-Patienten (8 m / 6 w), die eine Erwachsenenkörperhöhe von  $-1,9 \pm 1,0$  SDS erreichten, dies entspricht der Zielgröße der Patienten. Der Körperhöhengewinn während der GH-Therapie der

NSD-Patienten lag bei  $+1,0 \pm 1,5$  SDS und somit unter dem in dieser Studie bei den NSD-Patienten beobachteten Körperhöhengewinn. In dieser Studie wurden zudem die Daten von 26 GHD-Patienten, 28 Patienten mit ISS und 21 bzw. 27 Patienten mit erniedrigten Stimulationswerten bei normaler GH-Nachtsekretion mit bzw. ohne GH-Therapie untersucht. Die Erwachsenenkörperhöhe absolut, sowie im Bezug zur Zielgröße und der Körperhöhengewinn waren in der NSD- sowie der GHD-Kohorte höher als in den beiden anderen Kohorten, sodass die Studie ebenfalls die Therapiebedürftigkeit von NSD und GHD feststellte (Radetti et al., 2003).

Heydt führte eine Studie mit 87 NSD-Patienten, wovon 51 männlich und 36 weiblich waren, zum Therapieansprechen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von GHD-Patienten durch. Die Erwachsenenkörperhöhe wurde von 38 Patienten (20 m / 18 w) erfasst und lag bei  $-0,97 \pm 0,97$  SDS /  $-1,43 \pm 0,57$  SDS (m / w) bei einem Abstand zum Ziel von  $-0,17 \pm 0,80$  /  $-0,32 \pm 0,84$  SDS (m / w). Aufgrund unterschiedlicher Referenzwerte zur Berechnung des SDS ist die Vergleichbarkeit der Studien in der Literatur limitiert. So wurden die SDS in der Studie von Heydt beispielsweise nach Reinken und van Oost und nicht nach Prader et al. wie in der vorliegenden Studie berechnet (Reinken and van Oost, 1992, Prader et al., 1989). Die NSD-Patienten zeigten ein gleich gutes Therapieansprechen wie die GHD-Kontrollgruppe derselben Studie (Heydt, 2015a). Die Ergebnisse dieser Studie scheinen trotz verschiedener SDS-Referenzwerte mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar. Neben entsprechenden Parametern der Erwachsenenkörperhöhe lag insbesondere auch ein entsprechendes Alter bei Therapiebeginn vor. Dies deutet darauf hin, dass das zum Teil inhomogene Bild des Therapieansprechens in NSD-Studien unter anderem durch einen Bias beim Alter bei Therapiebeginn erzeugt wird. Größere, einheitliche Studien mit NSD-Patienten werden benötigt um diese These zu überprüfen.

Deutlich mehr Studien sind zur Erwachsenenkörperhöhe der GHD-Patienten zu finden. Eine Übersicht der Erwachsenenkörperhöhen sowie der Körperhöhen bei Therapiebeginn und nach einem Therapiejahr mit GH stellt Tab. 19 dar.

**Tab. 19: Vergleichswerte der Erwachsenenkörperhöhe von GHD-Patienten.**

Diese Tabelle stellt einen Vergleich der Erwachsenenkörperhöhe nach GH-Therapie der GHD-Patienten dieser Studie mit Werten aus der Literatur dar. N= Anzahl der Patienten; m = männlich; w = weiblich. SDS = Standard Deviation Score; KH= Körperhöhe; Zielgröße nach Tanner 1985; Abstand zum Ziel = (Erwachsenenkörperhöhe – Zielgröße); Körperhöhengewinn = (Erwachsenenkörperhöhe – Körperhöhe bei Therapiebeginn); MW ± SD außer \* = Median.

	Diese Arbeit (GHD)	(Heydt, 2015a)	(Radetti et al., 2003)	(Blethen et al., 1997)	(Reiter et al., 2006)*	(Straetmans et al., 2019)	(Rachmiel et al., 2007)	(Thomas et al., 2001)	(de Ridder et al., 2007)	(Westphal and Lindberg, 2008)
n (m/w)	32 (32/0)	67 (67/0))	26 (16/10)	72 (72/0)	351 (351/0)	129 (83/46)	73 (73/0)	29 (25/4)	208 (125/83)	(283/0)
Alter Therapiebeginn [y]	5,5 ± 1,1	8,1 ± 2,8	8,9 ± 1,9	11,3 ± 2,1	10,1	6,8 ± 2,6	12,4 ± 4,73	12,4 ± 1,6 (nur m)	9,0 ± 3,3	9,07 ± 2,69
KH bei Therapiebeginn [SDS]	-3,02 ± 0,64	-3,29 ± 1,00	-2,6 ± 0,5	-3,0 ± 1,2	-2,4	-3,39 ± 0,85	-2,76 ± 0,96	-2,7 ± 0,7	-3,40 ± 1,01	-2,69 ± 0,71
KH nach einem Jahr [SDS]	-2,01 ± 0,7	-2,37 ± 0,91	-	-	-	-2,39 ± 0,8	-	-	-2,69 ± 0,95	-
KH-Gewinn nach einem Jahr [SDS]	+1,00 ± 0,52	+0,91 ± 0,48	-	-	-	+1,0 ± 0,52	-	-	+0,71 ± 0,91	-
Dauer Therapie [y]	11,3 ± 1,6	2 – 13	-	8,0 ± 3,2	7,5	9,7 ± 2,6	5,43 ± 4,32	5,2 ± 2,2	7,9 ± 3,3	8,43 ± 2,8
Zielgröße [SDS]	-0,52 ± 0,98	-	-1,3 ± 0,9	-0,3 ± 0,8	-0,8	-0,99 ± 0,93	-0,44 ± 0,78	-0,8 ± 0,9	-0,97 ± 0,96	-1,17 ± 1,08
Final-KH [SDS]	-0,76 ± 1,06	-1,00 ± 1,15	-1,7 ± 0,7	-0,7 ± 1,3	-0,6	-1,4 ± 1,1	-1,02 ± 1,0	-0,8 ± 1,0	-1,71 ± 0,91	-0,93 ± 1,0
Abstand zum Ziel [SDS]	+0,01 ± 0,68	-0,54 ± 1,94	-0,74 ± 1,04	-0,6 ± 1,2	-0,2	-0,39 ± 0,94	-0,59 ± 0,96	0,0 ± 0,9	-0,74 ± 1,04	+0,24 ± 1,08
KH-Gewinn [SDS]	+2,26 ± 1,06	-	+0,9 ± 0,8	-	1,6	+1,99 ± 1,13	+1,7 ± 1,1	-	+1,72 ± 1,10	+2,68 ± 1,3
HV Definition Final-KH	HV < 2 cm/y	-	HV = 0 cm/y für 6 Monate	HV < 2 cm/y	HV < 2 cm/y	HV < 2cm/y	HV < 2 cm/y	-	HV < 2cm/y	HV < 2 cm/y

Straetemans et al. (2019) untersuchte die Erwachsenenkörperhöhe in einer Studie mit 129 präpubertären GHD-Patienten (83 m). Diese wiesen bei Therapiebeginn ein Alter zwischen den beiden Kohorten dieser Arbeit auf, wobei die Körperhöhe bei Therapiebeginn geringfügig unter der dieser Arbeit lag. Die Patienten von Straetemans et al. erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von -1,45 SDS im Median, die somit unter der in dieser Arbeit beobachteten Erwachsenenkörperhöhe lag. Dabei zeigten sie eine zu unseren Kohorten vergleichbare Differenz der Erwachsenenkörperhöhe zur Zielgröße sowie einen vergleichbaren Körperhöhengewinn. Dies verdeutlicht den Einfluss des genetischen Potentials auf die Erwachsenenkörperhöhe. Die Relevanz der Zielgröße wird in einer weiteren Studie verdeutlicht, die in einer Subpopulation des Studienkollektives eine Erwachsenenkörperhöhe über der der vorliegenden Studie aufwies (Cutfield et al., 2000). Eine mögliche Begründung für die größere Erwachsenenkörperhöhe in der Studie von Cutfield et al. ist die ebenfalls größere Zielgröße, dies zeigt sich auch in dem Abstand zur Zielgröße der mit dem der vorliegenden Arbeit vergleichbar war.

Die Erwachsenenkörperhöhe beider Kohorten dieser Studie lag zum Teil deutlich über der von GHD-Patienten in der Literatur beschriebenen Erwachsenenkörperhöhe. (Radetti et al., 2003, de Ridder et al., 2007, Coste et al., 1997, Carel et al., 2002, Frisch and Birnbacher, 1995). Bei allen eben zitierten Studien lag sowohl der Abstand zur Zielgröße als auch der Körperhöhengewinn ebenfalls unter dem dieser Studie. Bei Betrachtung der GHD-Referenzstudien fiel auf, dass das Alter bei Therapiebeginn wie auch bei den NSD-Studien (s. o.) über dem der vorliegenden Arbeit lag, was eine mögliche Erklärung für die geringere Erwachsenenkörperhöhe darstellt. Zudem dürften sich unter den Probanden oben genannter Studien viele Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs befunden haben, die unter der Diagnose GHD mit GH therapiert wurden.

Einige Studien zeigten eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Erwachsenenkörperhöhe (Reiter et al., 2006, Bramswig et al., 1995, Blethen et al., 1997, Thomas et al., 2001, Westphal and Lindberg, 2008, Rachmiel et al.,

2007). Dabei wiesen Reiter et al. und Bramswig et al. einen geringeren Körperhöhengewinn bei vergleichbarem Abstand zum Ziel auf. In diesen beiden Studien lag das Alter bei Therapiebeginn zum Teil deutlich über dem der vorliegenden Arbeit, während die Körperhöhe bei Therapiebeginn nur geringfügig höher war, weshalb das Alter bei Therapiebeginn die wahrscheinlichste Ursache für das verminderte Outcome darstellt. Ebenfalls ein deutlich höheres Alter bei Therapiebeginn wurde in der Studie von Rachmiel et al. beschrieben, über die Hälfte der Patienten waren bei Therapiebeginn bereits pubertär. Dementsprechend zeigte sich ein im Vergleich zu unseren Kohorten geringerer Körperhöhengewinn sowie eine größere Differenz zur Zielgröße. Bei vergleichbarer Erwachsenenkörperhöhe zeigten die Patienten in der Studie von Blethen et al. einen größeren Abstand zur Zielgröße. Hier erreichten die Patienten den Pubertätsbeginn durchschnittlich circa 3 Jahre nach Therapiebeginn. Lediglich die Patienten der Studie von Westphal und Lindenberg zeigten einen größeren Körperhöhengewinn bei vergleichbarer Erwachsenenkörperhöhe (Westphal and Lindberg, 2008). In diesem Studienkollektiv lag bei Therapiebeginn eine geringfügig größere Körperhöhe und ein höheres Alter vor. Die GH-Therapie dauerte durchschnittlich 8,4 Jahre.

Einige der Studien wiesen bei Beginn der GH-Therapie bereits pubertäre Patienten auf (Thomas et al., 2001, Carel et al., 2002, Rachmiel et al., 2007). Es kamen unterschiedliche GH-Regime mit 3-7 Injektionen pro Woche und in unterschiedlicher Dosierung zur Anwendung. Es sind große Studien mit einem einheitlichem Therapieregime, einheitlichen auxologischen Daten bei Therapiebeginn sowie präpubertären Patienten erforderlich, um den Bias in der Beurteilung des Therapieansprechens zu reduzieren.

Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass NSD- und GHD-Patienten ein gleiches Ansprechen auf die GH-Therapie zeigen. Zu diesem Schluss kommt nicht nur diese Arbeit, sondern auch andere Studien, welche die NSD-Patienten bis zum Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe untersuchten (Heydt, 2015a, Radetti et al., 2003, Sydlik et al., 2017). Beide Kohorten dieser Studie zeigten ein über

bereits durchgeführte NSD- und GHD- Studien beschriebenes Ansprechen hinausgehendes Therapieansprechen im Sinne einer höheren Erwachsenenkörperhöhe. Der Körperhöhengewinn im Vergleich zu Therapiebeginn, die Erwachsenenkörperhöhe und der Abstand zur Zielgröße unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten dieser Studie. Die GHD-Patienten lagen nach der GH-Therapie geringfügig näher an der Zielgröße und überstiegen diese zum Teil. Dies spiegelte sich auch im Anteil der Patienten wider, die den familiären Zielbereich erreichten. Eine denkbare Erklärung hierfür ist der möglicherweise etwas stärker ausgeprägte GH-Mangel bei GHD-Patienten.

#### **4.6 NSD-Kritik in den aktuellen US-Leitlinien (2016)**

In den aktuellen amerikanischen Leitlinien zur GH-Therapie wurde die NSD aus dem Indikationsspektrum einer GH-Therapie herausgenommen (Grimberg et al., 2016). Grund dafür war primär ein Mangel an Langzeit-Daten und Erwachsenenkörperhöhen. Es wurde kritisiert, dass die Studie von (Spiliotis et al., 1984) nur an sieben Probanden durchgeführt wurde, wovon vier bereits in einem pubertären Alter mit starker Knochenalter-Retardierung waren. Der Eintritt in die Pubertät wurde nicht erfasst und es lagen keine Daten zur Erwachsenenkörperhöhe sondern lediglich zum Ein-Jahres-GH-Therapieansprechen vor. Zwei weitere Studien, die ein gutes Therapieansprechen im ersten Jahr mit GH zeigten, trennten ebenfalls das Aufholwachstum nicht von der Pubertät und untersuchten kein Langzeitansprechen (Rochiccioli et al., 1990, Hernandez et al., 1991). Zudem wurde bemängelt, dass die einzige Studie, in der eine Erwachsenenkörperhöhe von NSD-Patienten erfasst wurde, einen Körperhöhengewinn der Erwachsenenkörperhöhe im Vergleich zur Körperhöhe bei Therapiebeginn zeigte, der vergleichbar mit dem von ISS-Patienten nach GH-Therapie wäre (Radetti et al., 2003). Die Studie von Radetti et al. zeigte zwar ein vergleichbares Ansprechen der NSD- und GHD-Kohorte, wobei dieses gegenüber der anderen Kohorten der Studie überlegen war. Dennoch zeigten sowohl die NSD- als auch

die GHD-Patienten bei einem Körperhöhengewinn von circa 1 SDS ein im Verhältnis zur Literatur reduziertes Ansprechen.

Ein Vergleich mit ISS-Patienten war nicht Gegenstand dieser Arbeit. ISS stellt in Deutschland keine anerkannte Indikation zur GH-Therapie dar. Da in den amerikanischen Leitlinien von einem vergleichbaren Ansprechen der NSD-Patienten mit dem von ISS-Patienten die Rede ist, werden im Folgenden die zur NSD erhobenen Daten dieser Studie mit der Literatur zu ISS diskutiert. Studien zum Einfluss der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe von ISS-Patienten zeigen eine hohe Variabilität auf.

Wenige Studien, die eine Verbesserung der Erwachsenenkörperhöhe bei ISS-Patienten nach GH-Therapie feststellten, verzeichneten einen KH-Gewinn von +1,8 bzw. +1,3 SDS, bei einer Erwachsenenkörperhöhe von -1,12 bzw. -1,2 SDS und somit unter den entsprechenden Parametern der NSD- und GHD-Kohorten unserer Studie (Wit et al., 2005, Child et al., 2019a). Auch lag der Abstand zur Zielgröße über dem in unserer Studie beobachteten Abstand. Die Patienten beider Kohorten der vorliegenden Arbeit zeigten demnach ein besseres Therapieansprechen verglichen mit den Patienten der beiden ISS-Studien.

Deodati und Cianfarani betrachteten in einer Review-Studie von drei randomisiert-kontrollierten Studien mit insgesamt 115 Kindern der Diagnose ISS den Zusammenhang zwischen der GH-Therapie und der Erwachsenenkörperhöhe. Dabei stellten sie eine im Vergleich zu anderen Indikationen der GH-Therapie unterlegene Effektivität der GH-Therapie fest (Deodati and Cianfarani, 2011). Dies deckt sich mit zahlreichen Studien, die ebenfalls keinen Benefit der GH-Therapie bei ISS-Patienten verzeichnen konnten, der eine solche Therapie vor dem Hintergrund der Belastung der Patienten und des Gesundheitssystems rechtfertigt (Bierich et al., 1992, Zadik et al., 1992b, Loche et al., 1994, Wit et al., 1995, Wilton, 1999). Eine GH-Therapie der ISS-Patienten verbessert die Wachstumsdynamik kurzfristig, aber nicht die Erwachsenenkörperhöhe. Teilweise wies die Therapie aufgrund der

akzelerierten Knochenreifung sogar negative Auswirkungen auf die Erwachsenenkörperhöhe auf (Zabransky and Zabransky, 2002, Wit et al., 1996). Zudem gestaltete sich die Evaluation des Therapieerfolges bei ISS-Patienten aufgrund des heterogenen Patientenkollektives schwierig und das Ansprechen unterlag einer hohen interindividuellen Variabilität, manche Patienten zeigten sogar keinerlei Therapieansprechen (Grimberg et al., 2016). Außerdem wird die GH-Therapie von ISS-Patienten oft frühzeitig beendet, weshalb ein Selektionsbias in den Studien von Patienten, welche die Erwachsenenkörperhöhe erreichten, zu erwarten ist. Aus diesen Gründen stellt ISS keine Behandlungsindikation dar (Zabransky and Zabransky, 2002, Wilton, 1999).

In den US-Guidelines wird zudem eine von Lanes postulierte Überschneidung von Werten der spontanen GH-Nachtsekretion von Kindern mit ISS und Kindern mit NSD kritisiert und aufgrund dieser Überschneidung von einer Messung der Spontansekretion abgeraten (Grimberg et al., 2016, Lanes, 1989). Die Diskussion über eine Durchführung der GH-Spontansekretionsmessung war bereits Gegenstand der Einleitung (Kapitel 1.2.2). Es überwiegen mehrheitlich Stimmen, die einen Vorteil in der Erhebung einer Spontansekretion sehen (Zadik et al., 1990a, Tassoni et al., 1990, Donaldson et al., 1991, Bercu et al., 1986, Zadik et al., 1990b, Kriström et al., 2001, Sydlik et al., 2017).

Wir beobachteten in dieser Studie ein vergleichbares Therapieansprechen der GHD- und NSD-Patienten, das dem von ISS-Patienten mit und ohne GH-Therapie überlegen ist. Daher steht außer Frage, dass das Exkludieren der NSD-Patienten aus dem Indikationsspektrum für eine GH-Therapie auf der Datenlage dieser Studie erneut zu diskutieren ist. Eine Benachteiligung der NSD-Patienten durch Vorenthalten einer wirksamen GH-Therapie ist zu vermeiden.



### 4.7 Limitationen der Arbeit

Limitierend sollte bei der Interpretation der Ergebnisse und vor möglichen Schlussfolgerungen das retrospektive Studiendesign berücksichtigt werden, welches aufgrund der langen Latenz zwischen Therapiebeginn und Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe gewählt wurde. Dies bedingt, dass während der Datenerhebung teilweise auf vordokumentierte Befunde zurückgegriffen wurde, deren Korrektheit nicht garantiert werden kann, da eine fehlerhafte bzw. unvollständige Dokumentation nicht gänzlich auszuschließen ist. Zudem erfolgte die Befunddokumentation und Therapieentscheidung durch verschiedene Ärzte der endokrinologischen Ambulanz zwar nach den aktuellen Leitlinien, kann allerdings dennoch zwischen den Untersuchern leicht variieren und sich somit auf die Ergebnisse auswirken.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass es sich um longitudinale klinische Daten handelt, weshalb es zu Verzerrungen durch unterschiedliche Rahmenbedingungen kommen kann: Der Therapiebeginn der Patienten lag zwischen 1990 und 2017, sodass eine Anpassung der Diagnose- und Therapieschemata entsprechend der aktuellen Leitlinien erfolgte.

Die männlich dominierte Geschlechterprävalenz stellt eine weitere Schwäche dieser Studie dar, welche sich durch den gesellschaftlichen Verhaltenskodex erklären lässt, der bedingt, dass von der Normgröße abweichende Jungen tendenziell früher und häufiger in der endokrinologischen Ambulanz vorgestellt werden als Mädchen (Westphal and Lindberg, 2008). Des Weiteren ist das unterschiedliche Alter bei Therapiebeginn und die daraus resultierende Varianz der Therapiedauer beider Kohorten limitierend anzumerken.

Auch lag bei den GHD-Patienten zum Teil nur die Fast-Erwachsenenkörperhöhe vor. Eine geringe negative Abweichung dieser von der tatsächlichen Erwachsenenkörperhöhe ist wahrscheinlich.

In einem prospektiven Studiendesign hätte man auf diese Limitationen besser Einfluss nehmen können. Aufgrund von jahrzehntelanger Latenz zwischen dem Therapiebeginn mit GH und dem Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe ist eine prospektive Studie im Rahmen einer Dissertation jedoch nicht zu realisieren.

Es handelte sich um eine monozentrische Studie, die zwar zu einer niedrigen Fallzahl führte, dafür allerdings den Vorteil bedingt, dass alle Parameter in derselben Ambulanz bzw. demselben Labor mit denselben Messgeräten erhoben wurden. Bei Änderung der Standards im Labor wurde dies gut dokumentiert, sodass eine entsprechende Anpassung der Parameter erfolgen konnte und ein Vergleich weiterhin möglich bleibt.

#### **4.8 Schlussfolgerung und Ausblick**

Diese Studie zeigt das Wachstum von NSD- sowie GHD-Patienten vor Therapiebeginn, die Diagnostik, das Wachstum unter der GH-Therapie und, als entscheidender Endpunkt der GH-Therapie, die Erwachsenenkörperhöhe auf. Gerade zu Letzterem ist die Datenlage bei NSD-Patienten noch immer sehr begrenzt, sodass diese Studie einen entscheidenden Beitrag zur Forschung im Bereich der GH-Therapie von GHD- und NSD-Patienten leistet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass sowohl Patienten mit der Diagnose GHD als auch Patienten mit der Diagnose NSD von einer GH-Therapie profitieren und ein erfolgreiches, vergleichbares Therapieansprechen zeigen. Dennoch scheinen GHD-Patienten einen stärker ausgeprägten Phänotyp im Sinne eines stärker ausgeprägten GH-Mangels aufzuweisen. Eine gegebenenfalls nötige Anpassung des Therapieregimes mit GH sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Weitere Studien mit einem prospektiven, multizentrischen Studiendesign, die gegebenenfalls mehr Patient\*innen einschließen, sind notwendig, um die von uns beobachteten Ergebnisse zu erweitern.

Bis dahin halten wir eine Durchführung der Messung der spontanen GH-Nachtsekretion zur Identifikation von Patienten, die von einer GH-Therapie profitieren, für sinnvoll. Eine GH-Therapie bei NSD-Patienten betrachten wir auf der Datenlage dieser Studie als indiziert.

### 5 Zusammenfassung

Kleinwuchs stellt einen häufigen Vorstellungsgrund in der pädiatrischen Endokrinologie dar. Die Indikation zur GH-Therapie wird dabei streng gestellt. Aktuell ist diese Indikation bei NSD-Patienten unter anderem aufgrund eines Mangels an publizierten Daten zur erreichten Erwachsenenkörperhöhe nach GH-Therapie international umstritten. Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Indikationsstellung der GH-Therapie und die Erfassung der Erwachsenenkörperhöhen, anhand derer – zusätzlich zur Wachstumsbeschleunigung in den ersten Jahren der GH-Therapie – das Therapieansprechen evaluiert werden sollte.

Hierfür wurden 21 NSD-Patienten (3 w, 18 m) untersucht. Dabei handelte es sich um NSD-Patienten, die zwischen 1990 und 2017 in der Universitätsklinik Tübingen mit GH behandelt wurden. Es wurden der natürliche Wachstumsverlauf anhand der Früherkennungsuntersuchungen und die auxologischen und laborchemischen Parameter bei Therapiebeginn sowie im Verlauf der GH-Therapie erfasst. Zudem wurde die Erwachsenenkörperhöhe aller NSD-Patienten gemessen. Die NSD-Patienten wurden in zwei Kohorten geteilt: eine Kohorte, die alle Diagnosekriterien erfüllte (NSD 1, n = 9) und eine Kohorte, bei der einzelne Kriterien nicht erfüllt waren (NSD 2, n = 12). Außerdem wurden für eine Vergleichsgruppe die Daten von 32 männlichen GHD-Patienten aus einer im Rahmen der Studie von Binder et al. (2011) erhobenen Datenbank entnommen und anhand der Klinikakten ergänzt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl die GHD-Kohorte als auch die NSD-Kohorte vor Therapiebeginn ein GH-Mangel aufwiesen. Bei beiden lagen ein Perzentil-flüchtiges Wachstum, eine im Verhältnis zur Norm verminderte Körperhöhe, ein retardiertes Knochenalter und reduzierte IGF-1 und IGFBP-3 Konzentrationen vor. Es erfolgte eine Bestätigung der Diagnose GHD bzw. NSD durch GH-Stimulationstestung bzw. durch Messung der GH-Spontansekretion. NSD-Patienten, die einzelne Diagnosekriterien nicht

erfüllten, zeigten ein gleiches Ansprechen auf die GH-Therapie wie solche, die alle Kriterien erfüllten.

Die Ergebnisse zeigten eine bei spontanem Wachstum im Alter von vier Jahren signifikant höhere Körperhöhe der NSD- im Vergleich zu den GHD-Patienten. Weiterhin zeigte sich ein höheres Alter der NSD-Patienten bei Therapiebeginn und eine in Relation dazu größere Körperhöhe sowie eine signifikant größere prätherapeutische Wachstumsgeschwindigkeit (HV). Ein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen lag in einem niedrigeren absoluten Körperhöhengewinn der NSD-Patienten nach einem Jahr, welcher durch das höhere Alter erklärbar war. Ein vergleichbares Ansprechen im ersten Therapiejahr bestätigte die Prädikations-Formel (iGRO) sowie die verwendeten sogenannten Wachstumsgeschwindigkeits-Zielkurven. Am Ende des Aufholwachstums, welches bei den NSD-Patienten signifikant kürzer andauerte, erreichten die Unterschiede der Körperhöhe und des Körperhöhengewinns keine Signifikanz. Die erreichten Erwachsenenkörperhöhen, der Körperhöhengewinn und die Differenz zur Zielgröße waren bei GHD und NSD vergleichbar. Die Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass zwar die NSD-Patienten einen geringeren ausgeprägten GH-Mangel aufwiesen, das Therapieansprechen sich aber nicht unterschied, weshalb diese Arbeit den Rückschluss erlaubt, dass die NSD weiterhin eine Behandlungsindikation für eine GH-Therapie darstellen sollte.

Dabei stellt diese Arbeit aufgrund des bestehenden Mangels an publizierten Erwachsenenkörperhöhen wichtige neue Erkenntnisse zum Therapieansprechen zur Verfügung. Weitere, bestenfalls prospektive und multizentrische Studien von NSD-Patienten im Vergleich zu Patienten mit der Diagnose GHD, sollten die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse validieren. Bis dahin halten wir eine GH-Therapie bei NSD-Patienten für sinnvoll.

## 6 Anhang

### 6.1 Normalverteilungs-Test

#### 6.1.1 NSD 1 und NSD 2

**Tab. 20: Normalverteilungstest (Shapiro-Wilk-Test) der Kohorten NSD 1 und NSD 2.**

$p > 0,05$  entspricht einer Normalverteilung.

IGF-1 = Insulin-like growth factor-1; IGFBP-3 = Insulin-like growth factor- binding protein -3;

GH = growth hormone; SDS = Standard Deviation Score.

Parameter	NSD1 p-Wert	NSD2 p-Wert
Alter (Therapiebeginn)	0,65	0,24
Körperhöhe (Therapiebeginn)	0,06	0,07
Abstand zum Ziel (Therapiebeginn)	0,38	0,16
Wachstumsgeschwindigkeit (Therapiebeginn)	0,04	0,96
Knochenalter-Retardierung (Therapiebeginn)	0,86	0,68
IGF-1 (Therapiebeginn)	0,55	0,48
IGFBP-3 (Therapiebeginn)	0,94	0,65
GH-Anstieg bei Stimulation mit Arginin	0,00	0,03
GH-Anstieg bei Stimulation mit Insulin	-	1,00
Mittelwert der spontanen Nachtsekretion	0,18	0,21
Peak der spontanen Nachtsekretion	0,26	0,76
Therapiedauer	0,60	0,47
Pubertätsbeginn	0,45	0,25
Körperhöhe SDS (1 Jahr)	0,00	0,12
Körperhöhe SDS (2 Jahre)	0,00	0,85
Körperhöhe SDS (3 Jahre)	0,02	0,47
Körperhöhe SDS (4 Jahre)	0,19	0,42
Körperhöhe SDS (5 Jahre)	0,01	0,49
Körperhöhengewinn SDS (1 Jahr)	0,28	0,99
Körperhöhengewinn SDS (2 Jahre)	0,01	0,34
Körperhöhengewinn SDS (3 Jahre)	0,16	0,95
Körperhöhengewinn SDS (4 Jahre)	0,75	0,59
Körperhöhengewinn SDS (5 Jahre)	0,85	0,27
IGF-1 (1 Jahr)	0,54	0,23
IGF-1 (2 Jahre)	0,06	0,03
IGF-1 (3 Jahre)	0,53	0,14
IGF-1 (4 Jahre)	0,44	0,87
IGF-1 (5 Jahre)	0,24	0,66
IGFBP-3 (1 Jahr)	0,36	0,54
IGFBP-3 (2 Jahre)	0,39	0,09
IGFBP-3 (3 Jahre)	0,27	0,17
IGFBP-3 (4 Jahre)	0,89	0,16
IGFBP-3 (5 Jahre)	0,81	0,68

iGRO SR	0,60	0,37
Wachstumsgeschwindigkeit 1. Jahr	0,16	0,77
Dauer Aufholwachstum	0,46	0,08
Körperhöhe (Ende Aufholwachstum)	0,88	0,14
Körperhöhengewinn (Ende Aufholwachstum)	0,54	0,05
Abstand zum Ziel (Ende Aufholwachstum)	0,29	0,37
Alter (Erwachsenenkörperhöhe)	0,42	0,01
Erwachsenenkörperhöhe (cm)	0,06	0,13
Erwachsenenkörperhöhe (SDS)	0,04	0,17
Zielgröße (cm)	0,85	0,73
Zielgröße (SDS)	0,85	0,91
Abstand zum Ziel (cm) (Erwachsenenkörperhöhe)	0,05	0,23
Abstand zum Ziel (SDS) (Erwachsenenkörperhöhe)	0,44	0,24
Körperhöhengewinn (Erwachsenenkörperhöhe)	0,12	0,37

### 6.1.2 NSD und GHD

**Tab. 21: Normalverteilungstest (Shapiro-Wilk-Test) der Kohorten NSD 1 und NSD 2.**

$p > 0,05$  entspricht einer Normalverteilung.

IGF-1 = Insulin-like growth factor-1; IGFBP-3 = Insulin-like growth factor- binding protein -3;  
GH = growth hormone; SDS = Standard Deviation Score.

Parameter	GHD	NSD
Alter (Erstvorstellung)	0,43	0,79
Körperhöhe SDS (Erstvorstellung)	0,42	0,01
Gestationsalter	0,00	0,00
Geburtslänge SDS	0,08	0,90
Geburtsgewicht SDS	0,74	0,51
Körperhöhe SDS (U6)	0,37	0,61
Körperhöhe SDS (U7)	0,10	0,59
Körperhöhe SDS (U8)	0,07	0,70
Alter (Therapiebeginn)	0,02	0,46
Körperhöhe SDS (Therapiebeginn)	0,49	0,01
Abstand zum Ziel (Therapiebeginn)	0,37	0,07
Wachstumsgeschwindigkeit (Therapiebeginn)	0,01	0,42
Knochenalter-Retardierung (Therapiebeginn)	0,60	0,91
IGF-1 (Therapiebeginn)	0,03	0,03
IGFBP-3 (Therapiebeginn)	0,00	0,78
GH-Anstieg bei Stimulation mit Arginin	0,73	0,00
GH-Anstieg bei Stimulation mit Insulin	0,84	1,00
Mittelwert der spontanen Nachtsekretion	0,48	0,55
Peak der spontanen Nachtsekretion	0,74	0,74

## Anhang

---

Alter (Therapieende)	0,12	0,04
Therapiedauer	0,81	0,32
Pubertätsbeginn	0,12	0,38
Körperhöhe SDS (1 Jahr)	0,01	0,00
Körperhöhengewinn SDS (1 Jahr)	0,00	0,01
IGF-1 (1 Jahr)	0,24	0,96
IGFBP-3 (1 Jahr)	0,11	0,96
SR iGRO	0,18	0,31
Wachstumsgeschwindigkeit( 1. Jahr)	0,08	0,12
Alter (Ende Aufholwachstum)	0,76	0,36
Dauer Aufholwachstum	0,12	0,06
Körperhöhe (Ende Aufholwachstum)	0,19	0,12
Körperhöhengewinn (Ende Aufholwachstum)	0,00	0,21
Abstand zum Ziel (Ende Aufholwachstum)	0,94	0,19
Alter (Erwachsenenkörperhöhe)	0,00	0,43
Erwachsenenkörperhöhe (cm)	0,69	0,18
Erwachsenenkörperhöhe SDS	0,69	0,16
Zielgröße (cm)	0,67	0,80
Zielgröße (SDS)	0,85	0,79
Abstand zum Ziel (cm) (Erwachsenenkörperhöhe)	0,54	0,06
Abstand zum Ziel (SDS) (Erwachsenenkörperhöhe)	0,44	0,08
Körperhöhengewinn (Erwachsenenkörperhöhe)	0,79	0,18



## 7 Literaturverzeichnis

- ALBERTSSON-WIKLAND, K. & ROSBERG, S. 1988. Analyses of 24-Hour Growth Hormone Profiles in Children: Relation to Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67, 493-500.
- ALLEN, D. B., BACKELJAUW, P., BIDLINGMAIER, M., BILLER, B. M., BOGUSZEWSKI, M., BURMAN, P., BUTLER, G., CHIHARA, K., CHRISTIANSEN, J., CIANFARANI, S., CLAYTON, P., CLEMMONS, D., COHEN, P., DARENDELILER, F., DEAL, C., DUNGER, D., ERFURTH, E. M., FUQUA, J. S., GRIMBERG, A., HAYMOND, M., HIGHAM, C., HO, K., HOFFMAN, A. R., HOKKEN-KOELEGA, A., JOHANNSSON, G., JUUL, A., KOPCHICK, J., LEE, P., POLLAK, M., RADOVICK, S., ROBISON, L., ROSENFELD, R., ROSS, R. J., SAVENDAHL, L., SAENGER, P., SORENSEN, H. T., STOCHHOLM, K., STRASBURGER, C., SWERDLOW, A. & THORNER, M. 2016. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *European Journal of Endocrinology*, 174, P1-9.
- ARGENTE, J., CABALLO, N., BARRIOS, V., POZO, J., MUÑOZ, M. T., CHOWEN, J. A. & HERNÁNDEZ, M. 1997. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 2076-83.
- AUGUST, G. P., JULIUS, J. R. & BLETHEN, S. L. 1998. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics*, 102, 512-516.
- BAKER, J., LIU, J.-P., ROBERTSON, E. J. & EFSTRATIADIS, A. 1993. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*, 75, 73-82.
- BAKKER, B., FRANE, J., ANHALT, H., LIPPE, B. & ROSENFELD, R. G. 2008. Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 352-357.
- BANG, P., AHMED, S. F., ARGENTE, J., BACKELJAUW, P., BETTENDORF, M., BONA, G., COUTANT, R., ROSENFELD, R. G., WALENKAMP, M. J. & SAVAGE, M. O. 2012. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 77, 169-81.
- BAUM, H. A., BILLER, B. K., FINKELSTEIN, J. S. & ET AL. 1996. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 125, 883-890.
- BELL, J., PARKER, K. L., SWINFORD, R. D., HOFFMAN, A. R., MANEATIS, T. & LIPPE, B. 2010. Long-Term Safety of Recombinant Human Growth

- Hormone in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 167-177.
- BENSO, L., VANNELLI, S., PASTORIN, L., BENSO, A. & MILANI, S. 1997. Variation of bone age progression in healthy children. *Acta Paediatrica*, 86, 109-112.
- BERCU, B. B. & DIAMOND JR, F. B. 1986. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *Clinics in endocrinology metabolism*, 15, 537-590.
- BERCU, B. B., SHULMAN, D., ROOT, A. W. & SPILIOTIS, B. E. 1986. Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63, 709-16.
- BIERICH, J. R., NOLTE, K., DREWS, K. & BRÜGMANN, G. 1992. Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short-term and long-term treatment with GH. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 127, 392-6.
- BINDER, G. 2014. Kleinwuchs und Therapie Short stature and therapy. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 162, 299-308.
- BINDER, G., BRÄMSWIG, J., KRATZSCH, J., PFÄFFLE, R., WÖLFLE, J. & DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDERENDOKRINOLOGIE UND -DIABETOLOGIE 2014. Aktualisierte Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Ausführliche Fassung. *AWMF online*, S2e-Leitlinie 174/002, 1-22.
- BINDER, G., HULLER, E., BLUMENSTOCK, G. & SCHWEIZER, R. 2011. Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. *Growth Hormone & IGF Research*, 21, 212-8.
- BINDER, G., ILIEV, D. I., MULLIS, P. E. & RANKE, M. B. 2007. Catch-up growth in autosomal dominant isolated growth hormone deficiency (IGHD type II). *Growth Hormone & IGF Research*, 17, 242-8.
- BIRNBACHER, R., RIEDL, S. & FRISCH, H. 1998. Long-term treatment in children with hypopituitarism: pubertal development and final height. *Hormone Research*, 49, 80-5.
- BLETHEN, S. L., BAPTISTA, J., KUNTZE, J., FOLEY, T., LAFRANCHI, S. & JOHANSON, A. 1997. Adult Height in Growth Hormone (GH)-Deficient Children Treated with Biosynthetic GH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 418-420.
- BLUM, W., BEHRINGER, J., WEBER, P. & RANKE, M. 1991. Serum levels of insulin-like growth factors (IGF) I and II and IGF binding protein 3 depend on liver function. *Hormone Research*, 35, 38.
- BLUM, W. F., ALBERTSSON-WIKLAND, K., ROSBERG, S. & RANKE, M. B. 1993. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76, 1610-6.
- BLUM, W. F., RANKE, M. B., KIETZMANN, K., GAUGGEL, E., ZEISEL, H. J. & BIERICH, J. R. 1990. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 70, 1292-8.

- BOERSMA, B., RIKKEN, B. & WIT, J. M. 1995. Catch-up growth in early treated patients with growth hormone deficiency. Dutch Growth Hormone Working Group. *Archives of Disease in Childhood*, 72, 427-31.
- BONG, Y., SHARIFF, A. A., MOHAMED, A. M. & MERICAN, A. F. 2015. Malaysian growth centiles for children under six years old. *Annals of Human Biology*, 42, 108-15.
- BRAMSWIG, J. H., SCHLOSSER, H. & KIESE, K. 1995. Final height in children with growth hormone deficiency. *Hormone Research*, 43, 126-8.
- BRAZEAU, P., VALE, W., BURGUS, R., LING, N., BUTCHER, M., RIVIER, J. & GUILLEMIN, R. 1973. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 179, 77-79.
- CACCIARI, E., TASSONI, P., PARISI, G., PIRAZZOLI, P., ZUCCHINI, S., MANDINI, M., CICOGNANI, A. & BALSAMO, A. 1992. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74, 1284-9.
- CAIULO, S., GAN, H.-W., HUGHES, C. R., AMIN, R., SPOUDEAS, H., PETERS, C., HINDMARSH, P., SHAH, P. & DATTANI, M. Growth hormone neurosecretory dysfunction as part of the spectrum of growth hormone deficiency disorders which benefit from growth hormone treatment. 45th Meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, 2017. BioScientifica.
- CAREL, J. C., ECOSSE, E., LANDIER, F., MEGUELLATI-HAKKAS, D., KAGUELIDOU, F., REY, G. & COSTE, J. 2012. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97, 416-25.
- CAREL, J. C., ECOSSE, E., NICOLINO, M., TAUBER, M., LEGER, J., CABROL, S., BASTIE-SIGEAC, I., CHAUSSAIN, J. L. & COSTE, J. 2002. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *Bmj*, 325, 70.
- CAREL, J. C., TRESCA, J. P., LETRAIT, M., CHAUSSAIN, J. L., LÉBOUC, Y., JOB, J. C. & COSTE, J. 1997. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 2117-21.
- CHILD, C. J., QUIGLEY, C. A., CUTLER, G. B., JR., MOORE, W. V., WINTERGERST, K. A., ROSS, J. L., ROSENFELD, R. G. & BLUM, W. F. 2019a. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Hormone Research in Paediatrics*, 91, 241-251.
- CHILD, C. J., ZIMMERMANN, A. G., CHROUSOS, G. P., CUMMINGS, E., DEAL, C. L., HASEGAWA, T., JIA, N., LAWRENCE, S., LINGLART, A., LOCHE, S., MAGHNIE, M., PÉREZ SÁNCHEZ, J., POLAK, M., PREDIERI, B., RICHTER-UNRUH, A., ROSENFELD, R. G., YESTE, D., YORIFUJI, T. & BLUM, W. F. 2019b. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final

- Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104, 379-389.
- CLEMMONS, D. R. 2006. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2, 436.
- CLEMMONS, D. R. 2007. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary*, 10, 121-128.
- COSTE, J., LETRAIT, M., CAREL, J. C., TRESKA, J. P., CHATELAIN, P., ROCHICCIOLI, P., CHAUSSAIN, J. L. & JOB, J. C. 1997. Long-term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315, 708-713.
- CREW, M. D. & SPINDLER, S. R. 1986. Thyroid hormone regulation of the transfected rat growth hormone promoter. *Journal of Biological Chemistry*, 261, 5018-22.
- CUTFIELD, W., LINDBERG, A., ALBERTSSON WIKLAND, K., CHATELAIN, P., RANKE, M. B. & WILTON, P. 1999. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl*, 88, 72-5.
- CUTFIELD, W. S., WILTON, P., BENNMARKER, H., ALBERTSSON-WIKLAND, K., CHATELAIN, P., RANKE, M. B. & PRICE, D. A. 2000. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *The Lancet*, 355, 610-613.
- 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. *Hormone Research in Paediatrics*, 68, 41-47.
- DAUGHADAY, W. H. & ROTWEIN, P. 1989. Insulin-Like Growth Factors I and II. Peptide, Messenger Ribonucleic Acid and Gene Structures, Serum, and Tissue Concentrations. *Endocrine Reviews*, 10, 68-91.
- DE LUCA, F., BERNASCONI, S., BLANDINO, A., CAVALLO, L. & CISTERMINO, M. 1995. Auxological, clinical and neuroradiological findings in infants with early onset growth hormone deficiency. *Acta Paediatrica*, 84, 561-5.
- DE RIDDER, M. A. J., STIJNEN, T. & HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. 2007. Prediction of Adult Height in Growth-Hormone-Treated Children with Growth Hormone Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 925-931.
- DEODATI, A. & CIANFARANI, S. 2011. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *Bmj*, 342, c7157.
- DEUTZMANN, R. 2016. Wachstumshormon. *In: BEHREND, J., BISCHOFBERGER, J., DEUTZMANN, R., EHMKE, H., FRINGS, S., GRISSMER, S., HOTH, M., KURTZ, A., LEIPZIGER, J., MÜLLER, F., PEDAIN, C., RETTIG, J., WAGNER, C. & WISCHMEYER, E. (eds.) Duale Reihe Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.*
- DONALDSON, D. L., PAN, F., HOLLOWELL, J. G., STEVENSON, J. L., GIFFORD, R. A. & MOORE, W. V. 1991. Reliability of stimulated and

- spontaneous growth hormone (GH) levels for identifying the child with low GH secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72, 647-52.
- EMLER, C. A. & SCHALCH, D. S. 1987. NUTRITIONALLY-INDUCED CHANGES IN HEPATIC INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I (IGF-I) GENE EXPRESSION IN RATS. *Endocrinology*, 120, 832-834.
- ERFURTH, E. M. 2013. Update in mortality in GH-treated patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 4219-26.
- ERGUN-LONGMIRE, B., MERTENS, A. C., MITBY, P., QIN, J., HELLER, G., SHI, W., YASUI, Y., ROBISON, L. L. & SKLAR, C. A. 2006. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 91, 3494-3498.
- FLODH, H. 1986. Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: development and production. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 325, 1-9.
- FRANZ, B., KUPFER, D. J., MIEWALD, J. M., JARRETT, D. B. & GROCHOCINSKI, V. J. 1995. Growth hormone secretion timing in depression: clinical outcome comparisons. *Biological psychiatry*, 38, 720-729.
- FRISCH, H. & BIRNBACHER, R. 1995. Final Height and Pubertal Development in Children with Growth Hormone Deficiency after Long-Term Treatment. *Hormone Research in Paediatrics*, 43, 132-134.
- FRYSTYK, J., SKJÆRBÆK, C., DINESEN, B. & ØRSKOV, H. 1994. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS letters*, 348, 185-191.
- GEORGE, D. L., PHILLIPS, J. A., 3RD, FRANCKE, U. & SEEBURG, P. H. 1981. The genes for growth hormone and chorionic somatomammotropin are on the long arm of human chromosome 17 in region q21 to qter. *Human Genetics*, 57, 138-41.
- 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. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 85, 3990-3993.
- GHIGO, E., BELLONE, J., AIMARETTI, G., BELLONE, S., LOCHE, S., CAPPÀ, M., BARTOLOTTA, E., DAMMACCO, F. & CAMANNI, F. 1996. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 3323-7.
- GREULICH, W. W., PYLE, S. I. & TODD, T. W. 1959. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, Stanford university press Stanford.
- GRIMBERG, A., DIVALL, S. A., POLYCHRONAKOS, C., ALLEN, D. B., COHEN, L. E., QUINTOS, J. B., ROSSI, W. C., FEUDTNER, C. & MURAD, M. H. 2016. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, 86, 361-397.

- GULER, H.-P., ZAPF, J., SCHMID, C. & FROESCH, E. R. 1989. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. *Acta endocrinologica*, 121, 753-758.
- Haidar, R. K., Nasrallah, M. P., Der-Boghossian, A. H. & Ghanem, I. B. 2011. Orthopedic complications related to growth hormone therapy in a pediatric population. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 20, 57-61.
- HENRY, R. K. 2020. Childhood growth hormone deficiency, a diagnosis in evolution: The intersection of growth hormone history and ethics. *Growth Hormone & IGF Research*, 55, 101358.
- HERNANDEZ, M., NIETO, J. A., SOBRADILLO, B., POMBO, M., FERRANDEZ, A. & REJAS, J. 1991. Multicenter clinical trial to evaluate the therapeutic use of recombinant growth hormone from mammalian cells in the treatment of growth hormone neurosecretory dysfunction. *Hormone Research*, 35, 13-8.
- HEYDT, H. 2015a. *Sind die Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon (GH) bei Kindern mit idiopathischem GH-Mangel oder mit neurosekretorischer Dysfunktion der GH-Sekretion unterschiedlich?* Med. Diss., Erlangen - Nürnberg.
- HEYDT, H. 2015b. *Sind die Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon (GH) bei Kindern mit idiopathischem GH-Mangel oder mit neurosekretorischer Dysfunktion der GH-Sekretion unterschiedlich?*
- HINTZ, R. L. 1984. Plasma forms of somatomedin and the binding protein phenomenon. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 13, 31-42.
- HINTZ, R. L. 1995. Growth hormone neurosecretory dysfunction as a clinical entity. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 4, 9-19.
- HOFER, S., ROHRER, T., DÖRR, H.-G., SITZMANN, F. C. & ZABRANSKY, S. 2018. Endokrinologie, Wachstumsstörungen und Diabetologie. In: GORTNER, L. & MEYER, S. (eds.) *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- HOFFMAN, A. R., KUNTZE, J. E., BAPTISTA, J., BAUM, H. B. A., BAUMANN, G. P., BILLER, B. M. K., CLARK, R. V., COOK, D., INZUCCHI, S. E., KLEINBERG, D., KLIBANSKI, A., PHILLIPS, L. S., RIDGWAY, E. C., ROBBINS, R. J., SCHLECHTE, J., SHARMA, M., THORNER, M. O. & VANCE, M. L. 2004. Growth Hormone (GH) Replacement Therapy in Adult-Onset GH Deficiency: Effects on Body Composition in Men and Women in a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 2048-2056.
- HOU, L., LIANG, Y., WU, W., LIN, H. H., LUO, X. P. & YING, Y. Q. 2020. Comparison of the efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating idiopathic short stature and growth hormone deficiency in children. *Growth Hormone & IGF Research*, 53-54, 101331.
- HUET, F., CAREL, J. C., NIVELON, J. L. & CHAUSSAIN, J. L. 1999. Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age. *European Journal of Endocrinology*, 140, 29-34.
- IBBA, A., CORRIAS, F., GUZZETTI, C., CASULA, L., SALERNO, M., DI IORGI, N., TORNESE, G., PATTI, G., RADETTI, G., MAGHNIE, M., CAPPA, M. & LOCHE, S. 2020. IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency

- in children and adolescents: a reappraisal. *Endocrine Connections*, 9, 1095-1102.
- IGLESIAS, P., BAYON, C., MENDEZ, J., GANCEDO, P. G., GRANDE, C. & DIEZ, J. 2001. Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Thyroid Research*, 11, 1043-1048.
- IOIMO, I., MUSSA, A., VANNELLI, S., FEYLES, F., EINAUDI, S. & MATARAZZO, P. Comparison of baseline parameters and response to GH treatment in 125 children with short stature with eight different diagnosis. 54th Annual ESPE, 2015. European Society for Paediatric Endocrinology.
- JARRETT, D. B., MIEWALD, J. M. & KUPFER, D. J. 1990. Recurrent depression is associated with a persistent reduction in sleep-related growth hormone secretion. *Archives of general psychiatry*, 47, 113-118.
- JUUL, A. 1999. Determination of Insulin-Like Growth Factor-I in the Monitoring of Growth Hormone Treatment with Respect to Efficacy of Treatment and Side Effects: Should Potential Risks of Cardiovascular Disease and Cancer Be Considered? *Hormone Research in Paediatrics*, 51(suppl 3), 141-148.
- JUUL, A. & SKAKKEBAEK, N. E. 1997. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *The Journal of Pediatrics*, 130, 197-204.
- KARLBERG, J. 1989. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 350, 70-94.
- KERRIGAN, J. R., MARTHA, P. M., JR., BLIZZARD, R. M., CHRISTIE, C. M. & ROGOL, A. D. 1990. Variations of pulsatile growth hormone release in healthy short prepubertal boys. *Pediatric Research*, 28, 11-4.
- KNOPF, R. F., CONN, J. W., FAJANS, S. S., FLOYD, J. C., GUNTSCHE, E. M. & RULL, J. A. 1965. Plasma Growth Hormone Response to Intravenous Administration of Amino Acids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25, 1140-1144.
- KRISTROM, B., DAHLGREN, J., NIKLASSON, A., NIEROP, A. F. & ALBERTSSON-WIKLAND, K. 2009. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak*, 9, 1.
- KRISTRÖM, B., LÖFQVIST, C., ROSBERG, S. & ALBERTSSON WIKLAND, K. 2001. Effect of spontaneous GH secretion and the GH sampling period on the accuracy of models for predicting growth responses to GH treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 4963-4.
- LAM, W., HAU, W. & LAM, T. 2002. Evaluation of referrals for genetic investigation of short stature in Hong Kong. *Chinese medical journal*, 115, 607-611.
- LANES, R. 1989. Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children. *American journal of diseases of children*, 143, 1284-6.

- LEE, H. S. & HWANG, J. S. 2011. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology*, 93, 259-64.
- LENNARTSSON, O., NILSSON, O. & LODEFALK, M. 2020. Discordance Between Stimulated and Spontaneous Growth Hormone Levels in Short Children Is Dependent on Cut-Off Level and Partly Explained by Refractoriness. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 584906.
- LINDSAY, R., FELDKAMP, M., HARRIS, D., ROBERTSON, J. & RALLISON, M. 1994. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *The Journal of pediatrics*, 125, 29-35.
- LIU, J.-P., BAKER, J., PERKINS, A. S., ROBERTSON, E. J. & EFSTRATIADIS, A. 1993. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*, 75, 59-72.
- LOCHE, S., CAMBIASO, P., SETZU, S., CARTA, D., MARINI, R., BORRELLI, P. & CAPPA, M. 1994. Final height after growth hormone therapy in non-growth-hormone-deficient children with short stature. *The Journal of Pediatrics*, 125, 196-200.
- LÓPEZ-SIGUERO, J., BORRÁS PÉREZ, V., BALSER, S. & KHAN-BOLUKI, J. 2011. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Advances in Therapy*, 28, 879.
- MAGHNIE, M., TRIULZI, F., LARIZZA, D., PRETI, P., PRIORA, C., SCOTTI, G. & SEVERI, F. 1991. Hypothalamic-pituitary dysfunction in growth hormone-deficient patients with pituitary abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73, 79-83.
- MAKIMURA, H., STANLEY, T., MUN, D., YOU, S. M. & GRINSPOON, S. 2008. The effects of central adiposity on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone-arginine stimulation testing in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 4254-4260.
- MARTHA, P. M., JR., GORMAN, K. M., BLIZZARD, R. M., ROGOL, A. D. & VELDHUIS, J. D. 1992. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74, 336-44.
- MEHTA, A., HINDMARSH, P. C., STANHOPE, R. G., TURTON, J. P., COLE, T. J., PREECE, M. A. & DATTANI, M. T. 2005. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63, 223-31.
- MØLLER, N. & JØRGENSEN, J. O. 2009. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Reviews*, 30, 152-77.
- MURRAY, P. G., HIGHAM, C. E. & CLAYTON, P. E. 2015. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-GH axis: the past 60 years. *The Journal of Endocrinology*, 226, T123-40.
- NAGEL, B., PALMBACH, M., PETERSEN, D. & RANKE, M. 1997. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature:



- pituitary size reflects growth hormone secretion. *European journal of pediatrics*, 156, 758-763.
- NICHOLLS, A. R. & HOLT, R. I. 2016. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. *Frontiers of Hormone Research*, 47, 101-14.
- NIKLISSON, A., ERICSON, A., FRYER, J. G., KARLBERG, J., LAWRENCE, C. & KARLBERG, P. 1991. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand*, 80, 756-62.
- NITSCHKE, E. M. 2019. Das (zu) kleine oder (zu) große Kind: Abklärung von Wachstumsstörungen. *Pädiatrie up2date*, 14, 227-260.
- OOI, H. L. & WU, L. L. 2011. Final height in growth-hormone-treated children with idiopathic growth hormone deficiency: the Malaysian experience. *Medical Journal of Malaysia*, 66, 479-83.
- PLOTNICK, L. P., THOMPSON, R. G., KOWARSKI, A., DE LACERDA, L., MIGEON, C. J. & BLIZZARD, R. M. 1975. Circadian variation of integrated concentration of growth hormone in children and adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 40, 240-247.
- POWELL-BRAXTON, L., HOLLINGSHEAD, P., WARBURTON, C., DOWD, M., PITTS-MEEK, S., DALTON, D., GILLETT, N. & STEWART, T. A. 1993. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes development*, 7, 2609-2617.
- PRADER, A., LARGO, R. H., 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.
- RACHMIEL, M., ROTA, V., ATENAFU, E., DANEMAN, D. & HAMILTON, J. 2007. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Hormone Research*, 68, 236-43.
- RADETTI, G., BUZI, F., CASSAR, W., PAGANINI, C., STACUL, E. & MAGHNIE, M. 2003. Growth hormone secretory pattern and response to treatment in children with short stature followed to adult height. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59, 27-33.
- RANKE, M. B. 1995. Growth hormone therapy in children: when to stop? *Hormone Research*, 43, 122-5.
- RANKE, M. B. 1996. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Hormone Research*, 45 Suppl 2, 64-6.
- RANKE, M. B. 2003. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*, S.Karger AG, Basel.
- RANKE, M. B., LINDBERG, A., CHATELAIN, P., WILTON, P., CUTFIELD, W., ALBERTSSON-WIKLAND, K. & PRICE, D. A. 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. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 1174-83.
- RANKE, M. B., LINDBERG, A., PRICE, D. A., DARENDELILER, F., ALBERTSSON-WIKLAND, K., WILTON, P. & REITER, E. O. 2007. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth

- hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Hormone Research*, 68, 53-62.
- RANKE, M. B., SCHWEIZER, R. & BINDER, G. 2018. Basal characteristics and first year responses to human growth hormone (GH) vary according to diagnostic criteria in children with non-acquired GH deficiency (naGHD): observations from a single center over a period of five decades. *The Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31, 1257-1266.
- RANKE, M. B., SCHWEIZER, R., ELMLINGER, M. W., WEBER, K., BINDER, G., SCHWARZE, C. P. & WOLLMANN, H. A. 2000. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Hormone Research*, 54, 60-8.
- RANKE, M. B., SCHWEIZER, R., LINDBERG, A., PRICE, D. A., REITER, E. O., ALBERTSSON-WIKLAND, K. & DARENDELILER, F. 2004. Insulin-like growth factors as diagnostic tools in growth hormone deficiency during childhood and adolescence: the KIGS experience. *Hormone Research*, 62 Suppl 1, 17-25.
- RAPPAPORT, R., MUGNIER, E., LIMONI, C., CROSNIER, H., CZERNICHOW, P., LEGER, J., LIMAL, J. M., ROCHICCIOLI, P. & SOSKIN, S. 1997. A 5-year prospective study of growth hormone (GH)-deficient children treated with GH before the age of 3 years. French Serono Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 452-6.
- RECHLER, M. M. & NISSLEY, S. P. 1985. The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors. *The Annual Review of Physiology*, 47, 425-42.
- REINKEN, L. & VAN OOST, G. 1992. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. *Klinische Pädiatrie*, 204, 129-133.
- REITER, E. O., PRICE, D. A., WILTON, P., ALBERTSSON-WIKLAND, K. & RANKE, M. B. 2006. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 2047-54.
- RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R. E. 1976. Amino-terminal sequences of two polypeptides from human serum with nonsuppressible insulin-like and cell-growth-promoting activities: evidence for structural homology with insulin B chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73, 4379-4381.
- RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R. E. 1978a. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *Journal of Biological Chemistry*, 253, 2769-2776.
- RINDERKNECHT, E. & HUMBEL, R. E. 1978b. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS letters*, 89, 283-286.
- ROCHICCIOLI, P., DECHAUX, E., TAUBER, M. T., PIENKOWSKI, C. & TIBERGE, M. 1990. Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction. *Hormone Research*, 33 Suppl 4, 97-101.
- ROSE, S. R., ROSS, J. L., URIARTE, M., BARNES, K. M., CASSORLA, F. G. & CUTLER, G. B., JR. 1988. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of

- growth hormone deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 319, 201-7.
- ROSENFELD, R. G., ALBERTSSON-WIKLAND, K., CASSORLA, F., FRASIER, S. D., HASEGAWA, Y., HINTZ, R. L., LAFRANCHI, S., LIPPE, B., LORIAUX, L., MELMED, S. & ET AL. 1995. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80, 1532-40.
- ROTH, J., GLICK, S. M., YALOW, R. S. & BERSON, S. A. 1963. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science*, 140, 987-988.
- SALOMON, F., CUNEO, R. C., HESP, R. & SÖNKSEN, P. H. 1989. The Effects of Treatment with Recombinant Human Growth Hormone on Body Composition and Metabolism in Adults with Growth Hormone Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 321, 1797-1803.
- SAMUELS, M. H., WIERMAN, M. E., WANG, C. & RIDGWAY, E. C. 1989. The effect of altered thyroid status on pituitary hormone messenger ribonucleic acid concentrations in the rat. *Endocrinology*, 124, 2277-82.
- SÄVENDAHL, L., MAES, M., ALBERTSSON-WIKLAND, K., BORGSTRÖM, B., CAREL, J.-C., HENRARD, S., SPEYBROECK, N., THOMAS, M., ZANDWIJKEN, G. & HOKKEN-KOELEGA, A. 2012. Long-Term Mortality and Causes of Death in Isolated GHD, ISS, and SGA Patients Treated with Recombinant Growth Hormone during Childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary Report of 3 Countries Participating in the EU SAGhE Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97, E213-E217.
- SCHWEIZER, R., BLUMENSTOCK, G., MANGELSDORF, K., EHEHALT, S., ROSSNER, L., DORN, T., BINDER, G. & RANKE, M. B. 2010. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klinische Pädiatrie*, 222, 67-72.
- SETH, J., ELLIS, A. & AL-SADIE, R. 1999. Serum growth hormone measurements in clinical practice: An audit of performance from the UK National External Quality Assessment scheme. *Hormone Research*, 51 Suppl 1, 13-9.
- SHEN, Y., ZHANG, J., ZHAO, Y., YAN, Y., LIU, Y. & CAI, J. 2015. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, 174, 419-27.
- SHIMASAKI, S. & LING, N. 1991. Identification and molecular characterization of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-1,-2,-3,-4,-5 and-6). *Progress in growth factor research*, 3, 243-266.
- SPADONI, G. L., CIANFARANI, S., BERNARDINI, S., VACCARO, F., GALASSO, C., MANCA BITTI, M. L., COSTA, F. & BOSCHERINI, B. 1988. Twelve-hour spontaneous nocturnal growth hormone secretion in growth retarded patients. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 27, 473-8.
- SPILIOTIS, B. E., AUGUST, G. P., HUNG, W., SONIS, W., MENDELSON, W. & BERCU, B. B. 1984. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *Jama*, 251, 2223-30.

- STANLEY, T. L., LEVITSKY, L. L., GRINSPOON, S. K. & MISRA, M. 2009. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94, 4875-81.
- STRAETEMANS, S., DE SCHEPPER, J., THOMAS, M., TENOUTASSE, S., BEAULOYE, V. & ROOMAN, R. 2019. Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 792.
- STRAETEMANS, S., ROELANTS, M., THOMAS, M., ROOMAN, R. & DE SCHEPPER, J. 2014. Reference Curve for the First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency: Validation of the KIGS First-Year Growth Response Curve Using the Belgian Register for the Study of Growth and Puberty Problems. *Hormone Research in Paediatrics*, 81, 343-349.
- SVENSSON, J., STIBRANT SUNNERHAGEN, K. & JOHANNSSON, G. 2003. Five Years of Growth Hormone Replacement Therapy in Adults: Age- and Gender-Related Changes in Isometric and Isokinetic Muscle Strength. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 2061-2069.
- SYDLIK, C., WEISSENBACHE, C., ROEB, J., POZZA, B.-D. & SCHMIDT, H. 2017. Evaluation of Prepubertal Patients with Suspected Neurosecretory Dysfunction of Growth Hormone Secretion: Diagnostic Steps and Treatment Response. *Advances in Endocrinology*, 2017.
- TAKAYA, K., ARIYASU, H., KANAMOTO, N., IWAKURA, H., YOSHIMOTO, A., HARADA, M., MORI, K., KOMATSU, Y., USUI, T., SHIMATSU, A., OGAWA, Y., HOSODA, K., AKAMIZU, T., KOJIMA, M., KANGAWA, K. & NAKAO, K. 2000. Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 4908-4911.
- TANNER, J. 1985. Growth regulation and the genetics of growth. *Progress in clinical biological research*, 200, 19-32.
- TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R., CAMERON, N., MARSHALL, W., HEALY, M. & GOLDSTEIN, H. 1975. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)*, Academic press London.
- TANNER, J. M. & WHITEHOUSE, R. H. 1976. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood*, 51, 170-9.
- TASSONI, P., CACCIARI, E., CAU, M., COLLI, C., TOSI, M., ZUCCHINI, S., CICOGNANI, A., PIRAZZOLI, P., SALARDI, S., BALSAMO, A. & ET AL. 1990. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71, 230-4.
- THOMAS, M., MASSA, G., BOURGUIGNON, J. P., CRAEN, M., DE SCHEPPER, J., DE ZEGHER, F., DOOMS, L., DU CAJU, M., FRANÇOIS, I., HEINRICHS, C., MALVAUX, P., ROOMAN, R., THIRY-COUNSON, G., VANDEWEGHE, M. & MAES, M. 2001. Final Height in Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency Treated with Recombinant Human

- Growth Hormone: The Belgian Experience. *Hormone Research in Paediatrics*, 55, 88-94.
- THRAILKILL, K. M. 2000. Insulin-like growth factor-I in diabetes mellitus: its physiology, metabolic effects, and potential clinical utility. *Diabetes technology therapeutics*, 2, 69-80.
- UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN TÜBINGEN. 2020. *Leistungsverzeichnis des Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen*. [Online]. Available: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/files/view/mXVN8z1AEZNPYjl5j7knbQB4/leistungsverzeichnis-hormonlabor-03-2019.pdf> [Accessed 04.07.2021].
- VAN PAREREN, Y. K., DUIVENVOORDEN, H. J., SLIJPER, F. S. M., KOOT, H. M. & HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. 2004. Intelligence and Psychosocial Functioning during Long-Term Growth Hormone Therapy in Children Born Small for Gestational Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 5295-5302.
- WAGNER, I. V., PAETZOLD, C., GAUSCHE, R., VOGEL, M., KOERNER, A., THIERY, J., ARSENE, C. G., HENRION, A., GUETTLER, B., KELLER, E., KIESS, W., PFAEFFLE, R. & KRATZSCH, J. 2014. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *The European Journal of Endocrinology*, 171, 389-97.
- WESTPHAL, O. & LINDBERG, A. 2008. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta Paediatrica*, 97, 1698-706.
- WILTON, P. 1999. Adverse Events During GH Treatment: 10 Years' Experience in KIGS, a Pharmacoepidemiological Survey. In: RANKE, M. B. & WILTON, P. (eds.) *Growth Hormone Therapy in KIGS - 10 Years' Experience*. Johann Ambrosius Barth Verlag (Edition J&J).
- WIT, J. M. & BOERSMA, B. 2002. Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *The Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 15 Suppl 5, 1229-41.
- WIT, J. M., BOERSMA, B., DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S. M., NIENHUIS, H. E., OOSTDIJK, W., OTTEN, B. J., DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A., REESER, M., WAELKENS, J. J., RIKKEN, B. & ET AL. 1995. Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Dutch Growth Hormone Working Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 42, 365-72.
- WIT, J. M., KAMP, G. A. & RIKKEN, B. 1996. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatric Research*, 39, 295-302.
- WIT, J. M., REKERS-MOMBARG, L. T., CUTLER, G. B., CROWE, B., BECK, T. J., ROBERTS, K., GILL, A., CHAUSSAIN, J. L., FRISCH, H., YTURRIAGA, R. & ATTANASIO, A. F. 2005. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *The Journal of Pediatrics*, 146, 45-53.

- YAKAR, S., LIU, J. L., STANNARD, B., BUTLER, A., ACCILI, D., SAUER, B. & LEROITH, D. 1999. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 7324-9.
- ZABRANSKY, S. & ZABRANSKY, M. 2002. Idiopathischer Kleinwuchs. In: ZABRANSKY, S. & RANKE, M. B. (eds.) *Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie: aktuelle und zukünftige Behandlungskonzepte*. J & J ed. Mannheim, Germany: Palatium-Verlag.
- ZADIK, Z., CHALEW, A., MCCARTER, J. R. J., MEISTAS, M. & KOWARSKI, A. 1985a. The Influence of Age on the 24-Hour Integrated Concentration of Growth Hormone in Normal Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60, 513-516.
- ZADIK, Z., CHALEW, S. A., GILULA, Z. & KOWARSKI, A. A. 1990a. Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71, 1127-30.
- ZADIK, Z., CHALEW, S. A. & KOWARSKI, A. 1990b. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71, 932-6.
- ZADIK, Z., CHALEW, S. A. & KOWARSKI, A. 1992a. The definition of a spontaneous growth hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74, 801-5.
- ZADIK, Z., CHALEW, S. A., RAITI, S. & KOWARSKI, A. A. 1985b. Do short children secrete insufficient growth hormone? *Pediatrics*, 76, 355-60.
- ZADIK, Z., CHALEW, S. A., ZUNG, A., LIEBERMAN, E. & KOWARSKI, A. A. 1993. Short stature: new challenges in growth hormone therapy. *The Journal of Pediatric Endocrinology*, 6, 303-10.
- ZADIK, Z. & KOWARSKI, A. 1989. Incidence of neurosecretory dysfunction among children aged 6-14 years in Rehovot, Israel. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 349, 77-80; discussion 81-3.
- ZADIK, Z., MIRA, U. & LANDAU, H. 1992b. Final height after growth hormone therapy in peripubertal boys with a subnormal integrated concentration of growth hormone. *Hormone Research*, 37, 150-5.

## **8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde I unter Betreuung von Prof. Dr. med. Gerhard Binder, Oberarzt der Kinderendokrinologie und Leiter der pädiatrischen Endokrinologie, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Gerhard Binder.

Sämtliche Messungen der Erwachsenenkörperhöhe der NSD-Patienten wurden von mir eigenständig durchgeführt. Die Rekrutierung der NSD-Probanden und die Erfassung der Parameter erfolgte eigenständig nach Einführung durch Prof. Dr. Gerhard Binder und Dr. Roland Schweizer. Die Daten der klinischen Verlaufskontrollen wurden aus den Klinikakten entnommen, die Messungen der Körperhöhe vor Beendigung der Therapie erfolgten durch die Ambulanzärzte. Die Daten der GHD-Patienten stammen aus einer im Rahmen der „Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood“-Studie erhobenen Datenbank und wurden von mir ergänzt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ulm, den 07. Juli 2021

Julia Hähnel

## 9 Danksagung

Ich möchte allen an dieser Arbeit Beteiligten herzlich danken. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit und konstruktive Unterstützung, die einen wichtigen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Gerhard Binder für das spannende und vielseitige Promotionsthema, die gute Betreuung und dafür, dass er mir immer mit Rat und Tat beiseite stand. Zudem möchte ich mich bei Dr. Roland Schweizer bedanken, der mich in die Datenbank und IT eingewiesen hat und für Probleme jeglicher Art nicht nur ein offenes Ohr, sondern auch immer einen Lösungsvorschlag hatte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Karin Weber, die meine Fragen rund um Laborparameter geduldig beantwortete.

Ein großes Dankeschön gilt allen Patienten und Probanden, die es durch ihre Teilnahme an dieser, aber auch an weiteren Studien, ermöglichen, Erkrankungen besser zu verstehen und deren Therapie zu verbessern.

Mein spezieller Dank gilt meiner Familie, die immer an mich geglaubt hat: Meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, die mir nicht nur das Studium ermöglicht hat, sondern mir auch in jeder Situation tatkräftig zur Seite steht und mir stets den Rücken freihält, und meinem Bruder Max, der es immer wieder geschafft hat, mich anzuspornen und zu unterstützen, auch in Zeiten in denen ich nicht mehr wusste, wo mir der Kopf steht. Außerdem möchte ich mich bei meinem Freund David bedanken, der mir während der gesamten Zeit geduldig, motivierend und hilfsbereit zur Seite stand und durch seine vielen kritischen Fragen dazu beigetragen hat, diese Arbeit zu dem zu machen was sie jetzt ist. Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch Sunny aussprechen, die mit ihren wertvollen Anmerkungen ebenfalls einen großen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.