

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Katja Becker

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Gießen

**Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und
Familiärer und Idiopathischer Kleinwuchs auf dem Prüfstand –
Unterscheidbare klinische Diagnosen oder Existenz eines Kontinuums?**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Felix Alexander Schröter aus Villingen im Schwarzwald

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 25. Februar 2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Johannes Hebebrand

1. Korreferent: PD Dr. M. Zemlin

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 WACHSTUM	1
1.1.1 <i>Die Rolle der Hormone.....</i>	<i>2</i>
1.1.2 <i>Der Einfluss der Gene</i>	<i>4</i>
1.1.3 <i>Der säkuläre Trend.....</i>	<i>6</i>
1.2 PUBERTÄT	8
1.2.1 <i>Hormonelle Einflüsse</i>	<i>8</i>
1.2.2 <i>Geschlechtliche Reifeentwicklung</i>	<i>9</i>
1.3 WACHSTUMSBEURTEILUNG	10
1.3.1 <i>Wachstumsrate</i>	<i>11</i>
1.3.2 <i>Dokumentation des Längenwachstums.....</i>	<i>12</i>
1.3.3 <i>Knochenalter und Knochenalterbestimmung.....</i>	<i>14</i>
1.3.4 <i>Methoden der Endgrößenbestimmung.....</i>	<i>15</i>
1.3.5 <i>Normales Wachstum.....</i>	<i>17</i>
1.3.6 <i>Abweichungen von der Norm.....</i>	<i>17</i>
1.3.7 <i>Familiärer Einfluss auf das Wachstum.....</i>	<i>17</i>
1.3.8 <i>Perzentilkurvenvergleich.....</i>	<i>18</i>
1.4 WACHSTUMSSTÖRUNGEN	19

1.4.1	<i>Unterschiedliche Formen des Kleinwuchses</i>	20
1.4.2	<i>Primärer Kleinwuchs</i>	21
1.4.3	<i>Sekundärer Kleinwuchs</i>	23
1.5	NORMVARIANTEN DES GESTÖRTEN LÄNGENWACHSTUMS	24
1.5.1	<i>Familiärer Kleinwuchs</i>	24
1.5.2	<i>Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung</i>	25
1.5.3	<i>Idiopathischer Minderwuchs</i>	29
1.6	THERAPIE DER WACHSTUMSSTÖRUNGEN.....	29
1.6.1	<i>Therapie der KEV</i>	29
1.6.2	<i>Therapie des ISS</i>	33
2	FRAGESTELLUNG	35
3	PATIENTEN UND METHODEN	37
3.1	DATENERHEBUNG	37
3.1.1	<i>Probanden</i>	37
3.1.2	<i>Diagnosespektrum</i>	37
3.1.3	<i>Erhobene Daten bei Erstvorstellung</i>	38
3.1.4	<i>Erhobene Daten der aktuellsten Untersuchung</i>	39
3.1.5	<i>Angaben über die Eltern</i>	39
3.1.6	<i>Aus den erhobenen Daten berechnete Werte</i>	40
3.1.7	<i>Datenverschlüsselung</i>	40
3.2	EIGENTLICHE STICHPROBE.....	41
3.2.1	<i>Ausschlusskriterien</i>	41
3.2.2	<i>Artifizielle Diagnosevergabe</i>	41

3.3	METHODEN	41
3.3.1	<i>Körpergrößen der Eltern</i>	41
3.3.2	<i>Vergleich der Körperhöhen-SD-Werte</i>	41
3.3.3	<i>Altersunterschiede</i>	41
3.3.4	<i>Vergleich des Alters bei Erstvorstellung mit dem Körperhöhen-SD-Wert</i>	41
3.3.5	<i>Geschlechtsunterschiede</i>	41
3.3.6	<i>Verzögerte Pubertätsentwicklung der Eltern</i>	41
3.3.7	<i>Vergleich der BMI-SD-Werte</i>	41
3.3.8	<i>Das Merkmal „Essverhalten“</i>	41
4	ERGEBNISSE	41
4.1	UNTERSCHIEDE IN DER VERTEILUNG DER ELTERLICHEN KÖRPERGRÖßEN.....	41
4.1.1	<i>Unterschiede in der Verteilung der mütterlichen Körpergrößen</i>	41
4.1.2	<i>Unterschiede in der Verteilung der väterlichen Körpergrößen</i>	41
4.2	UNTERSCHIEDE IN DEN KÖRPERHÖHEN-SD-WERTEN DER PATIENTEN	41
4.2.1	<i>Vergleich bei Erstvorstellung</i>	41
4.2.2	<i>Vergleich der maximalen Körperhöhen-SD-Werte</i>	41
4.3	ALTERSUNTERSCHIEDE	41
4.4	ALTER BEI ERSTVORSTELLUNG UND KÖRPERHÖHEN-SD-WERT	41
4.5	GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE	41
4.6	GESCHLECHT UND KÖRPERHÖHEN-SD-WERTE	41
4.7	HINWEISE FÜR EINE VERSPÄTETE PUBERTÄTSENTWICKLUNG BEI DEN ELTERN.....	41
4.7.1	<i>Verspätete Pubertät der Väter</i>	41
4.7.2	<i>Vergleich des Menarchealters der Mütter</i>	41

4.8	VERTEILUNG DER BMI-SD-WERTE	41
4.8.1	<i>Verteilung der BMI-SD-Werte bei Erstvorstellung</i>	41
4.8.2	<i>Vergleich der maximalen BMI-Werte</i>	41
4.8.3	<i>Zusammenhänge zwischen Körperhöhe und BMI</i>	41
4.9	DAS MERKMAL „ESSVERHALTEN“	41
5	DISKUSSION	76
5.1	UNTERSCHIEDE IN DER VERTEILUNG DER ELTERLICHEN KÖRPERGRÖßEN.....	76
5.2	KÖRPERGRÖßENUNTERSCHIEDE DER PATIENTEN	78
5.3	ALTERSUNTERSCHIEDE DER PATIENTEN	79
5.4	ALTER UND KÖRPERGRÖßE	81
5.5	UNTERSCHIEDLICHE GESCHLECHTERVERTEILUNGEN?.....	82
5.6	SIND MÄDCHEN VON KLEINWUCHS STÄRKER BETROFFEN?	83
5.7	VERSPÄTETE PUBERTÄT AUCH BEI DEN ELTERN?	84
5.8	KÖRPERGEWICHT DER PATIENTEN	87
5.9	AUSWIRKUNGEN DES KÖRPERGEWICHTS AUF DIE KÖRPERGRÖßE?	87
5.10	UNTERSCHIEDLICHES ESSVERHALTEN?	89
5.11	EIN KONTINUUM?	91
5.12	AUSBLICK	93
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	94
7	LITERATURVERZEICHNIS	97
8	PUBLIKATIONSLISTE.....	109
8.1	KONGRESSBEITRAG.....	109
9	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Perzentilkurven für Jungen von 5 bis 19 Jahre nach der WHO 2007	13
Abbildung 2: Perzentilkurven für Mädchen von 5 bis 19 Jahre nach der WHO 2007 .	13
Abbildung 3: Handröntgenaufnahmen der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters.	15
Abbildung 4: Perzentilenkurven für Jungen und Mädchen für Wachstum und Gewicht von 0 bis 18 Jahren [32].	19
Abbildung 5: Streudiagramm der Verteilung der mittleren Elterngrößen für die einzelnen Diagnosegruppen.	41
Abbildung 6: Verteilungsdiagramm (Boxplot) der mütterlichen Körpergrößen für die untersuchten Diagnosegruppen.	41
Abbildung 7: Boxplot der väterlichen Körpergrößen für die untersuchten Diagnosegruppen.	41
Abbildung 8: Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte für die einzelnen Diagnosegruppen bei Erstvorstellung.	41
Abbildung 9: Normalverteilungsdiagramm zum Alter bei Erstvorstellung für alle Diagnosegruppen.	41
Abbildung 10: Altersverteilungen der Patienten mit ISS, KEV, FSS und KEV + FSS.	41
Abbildung 11: Streudiagramm zur Verteilung des Alters bei Erstvorstellung und der Körperhöhen-SD-Werte über alle Diagnosegruppen.	41
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosegruppen.	41

Abbildung 13: Streudiagramm der Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte für Jungen und Mädchen.....	41
Abbildung 14: Balkendiagramm zur Verteilung des Merkmals „Hinweis für verspätete Pubertät“ bei den Vätern.....	41
Abbildung 15: Normalverteilungsdiagramm der Verteilung des Menarchealters der Mütter.....	41
Abbildung 16: Q-Q-Plot zur Veranschaulichung der Normalverteilung des beobachteten Menarchealters der Mütter in Jahren.....	41
Abbildung 17: Streudiagramm zur Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte in Bezug zum jeweiligen BMI-Perzentil, unabhängig von der Diagnosegruppe.....	41
Abbildung 18: Balkendiagramm zur Ausprägungsverteilung des Merkmals Essverhalten für die Diagnosegruppen.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kleinwuchsformen nach Ranke [63]	20
Tabelle 2: Charakteristika der artifiziellen Diagnosevergabe	41
Tabelle 3: Körpergrößen der Mütter für die einzelnen Diagnosegruppen.....	41
Tabelle 4: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die mütterliche Körpergröße...	41
Tabelle 5: Körpergröße der Väter für die Diagnosegruppen	41
Tabelle 6: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die väterlichen Körpergrößen .	41
Tabelle 7: Körperhöhen-SD-Werte: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests bei Erstvorstellung.....	41
Tabelle 8: Maximale Körperhöhen-SD-Werte: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests	41
Tabelle 9: Kreuztabelle zur Darstellung der Geschlechterverteilung.....	41
Tabelle 10: Verspätete Pubertät der Väter für die Diagnosegruppen.....	41
Tabelle 11: Ergebnisse des Tukey-HSD-Tests	41
Tabelle 12: Ergebnisse des Scheffé-Test.....	41
Tabelle 13: Maximale BMI-SDS-Mediane	41
Tabelle 14: Kreuztabelle zur Darstellung der Verteilung des Merkmals Essverhalten .	41

1 Einleitung

1.1 Wachstum

Das menschliche Wachstum ist ein dynamischer und komplexer Prozess, der mit der Befruchtung der Eizelle beginnt und mit der Verschmelzung der Epiphysen mit den Metaphysen der langen Röhrenknochen das Ende der Adoleszenz markiert. Das Wachstum erfolgt in Phasen mit ausgeprägten Merkmalen der maßgeblichen Einflüsse von unter anderem genetischen, umwelt- und ernährungsbedingten sowie hormonellen Faktoren und Mustern [1]. Es stellt somit ein komplexes System dar, das sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Es ist ständigen Veränderungen ausgesetzt, die in ihrer wechselseitigen Beeinflussung das Resultat bestimmen. Generell betrachtet bedeutet Wachstum die ständige Zunahme verschiedener biologischer Größen wie z. B. Zellmasse, Körpergewicht, Körperlänge, Muskelkraft etc. Der Wachstumsverlauf ist bis auf Einzelheiten gut erforscht [2].

Nach einem schnellen fetalen Wachstum (schnellste Phase des menschlichen Wachstums) schließt sich sofort nach der Geburt eine Phase des verlangsamten Wachstums an [3]. Das pränatale Wachstum wird in erster Linie von der Größe und dem Ernährungsstatus der Mutter und nur geringfügig von den Erbanlagen der Eltern beeinflusst. Im Säuglingsalter ändert sich die Wachstumsrate rapide von 20 cm/Jahr in den ersten Lebensmonaten auf 10-12 cm/Jahr im Alter von einem Jahr. Diese Wachstumsphase wird stark von den Erbanlagen beeinflusst und es erfolgt häufig eine Anpassung an ein entsprechendes Perzentil [1]. Im zweiten Lebensjahr beträgt das Wachstum durchschnittlich 10-13 cm/Jahr, im dritten Lebensjahr 7,5-10 cm/Jahr und danach liegt es stabil bei 5-6 cm/Jahr. Nach einem stetigen Wachstum während der Kindheit folgen eine Zunahme vor der Pubertät sowie ein Wachstumsschub während der Pubertät. Die Komplexität des Wachstumsverlaufs stellt das Produkt eines evolutionären Prozesses dar, dessen Ergebnis das Zusammenspiel unterschiedlicher Gene ist. Die Bekanntheit diverser, genetisch bedingter Wachstumsstörungen stützt diese Hypothese [3].

1.1.1 Die Rolle der Hormone

Gesteuert wird dieses komplizierte System vor allem durch Hormone, insbesondere das Wachstumshormon (Growth Hormon, GH). Hinzu kommt eine Vielzahl weiterer „klassischer“ Hormone, beispielsweise Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Gonadenhormone in ihrem wechselseitigen Zusammenspiel. Weitere wichtige Faktoren, die in das Wachstumsgeschehen regulierend eingreifen, sind die Polypeptide IGF-I und IGF-II aus der Gruppe der Insulin-like Growth Factors (IGF) und ihre verschiedenen Bindungsproteine, die im Sinne einer endokrinen, autokrinen, parakrinen und intrakrinen Funktion das Wachstum in seinen verschiedenen Erscheinungsformen realisieren [2].

Die wichtige Rolle des 1957 erstmals beschriebenen Insulin-like Growth Faktors (IGF) als „Sulfation Factor“ [4], später „Somatomedin“ genannt, konnte in einer Reihe von Studien belegt werden. Es zeigt sich, dass GH nach Bindung an den Membranrezeptor eine komplexe Signalkaskade in Gang setzt, die die Transkriptionsrate des IGF-I Gens steuert. Die Idee, dass die GH-unabhängige IGF Produktion eine wichtige Rolle für das fetale Wachstum spielt, erbrachten Studien der Arbeitsgruppe um Rosenfeld, die Mäuse mit defekten IGF und IGF-Rezeptor untersuchten. Ein gezieltes Ausschalten des IGF-II Gens bei den Tieren führte zu einer Reduktion des fetalen Wachstums um 40%. Das postnatale Wachstum zeigte sich hiervon unbeeinflusst. Bei Tieren, die nur einen Defekt im IGF-I Gen aufwiesen, erkannte man analog eine Reduktion des fetalen Wachstums, zudem wuchsen die Mäuse im Anschluss an die Geburt langsamer als die Tiere mit IGF-II Defekt. Das Resultat war eine um 30% verringerte Endgröße. Tiere, die einen Defekt des IGF-I Rezeptors (IGF-IR) aufwiesen, hatten bei der Geburt nur ein Gewicht von 45% des Normalgewichts und verstarben wenige Stunden später.

Diese Daten und die Daten von Untersuchungen bei Menschen festigten die eindeutige Rolle des „IGF-Systems“ als hauptverantwortlichem Faktor in der Steuerung des embryonalen, fetalen und postnatalen Wachstums [3].

Als weiteres wichtiges und zentrales Hormon für die Steuerung des Wachstums gilt das primär in Adipozyten gebildete Hormon Leptin. Leptin wurde erstmals 1994 von der Arbeitsgruppe um Zhang et al. entdeckt. Ihnen gelang es, das „*obese*“-Gen (*ob/ob*) bei Mäusen zu klonen. Ein Defekt dieses Gens ist bei den untersuchten Mäusen verantwort-

lich für die Ausprägung eines Phänotyps, der sich durch Übergewicht, Diabetes mellitus und Insulinresistenz auszeichnet [5].

Leptin ist ein Produkt des „ob“-Gens und umfasst 167 Aminosäuren. Es reguliert beim Säugetier die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch und hat zudem Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel, die Fortpflanzung und das Knochenwachstum [6], [7]. Die Leptinsekretion steht unter hormoneller und neuronaler Kontrolle. Leptin verhindert beim Menschen unter anderem die Ausschüttung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) aus dem Hypothalamus. Die Aktivität von Proteinkinase A und die damit verbundene Ausschüttung von ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) im Hypophysenvorderlappen werden verringert. Somit vermindert Leptin indirekt die Bildung von Glucocorticoiden in der Nebennierenrinde. Intracerebroventrikuläre Applikationen von Leptinantiserum bei Nagetieren führten zu einer reduzierten Ausschüttung von GH. Dieser negative Effekt lässt Rückschlüsse zu, die einen positiven Effekt des Leptins auf das Wachstum vermuten lassen. Homozygote Mutationen des menschlichen Leptinrezeptorgens resultieren im frühzeitigen Auftreten von Adipositas, einem Ausbleiben der Pubertät und verminderten Wachstumshormonspiegeln bei den betroffenen Kindern. Es konnte in Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen Leptin und der GH Sekretion nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass GH einen direkten Effekt auf die Ausschüttung von Leptin aus den Fettzellen besitzt [8].

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Erforschung der Rolle des Leptins im Rahmen der Pubertätsentwicklung. Abgesehen von einer wahrscheinlich genetischen Assoziation konnten bislang keine Gene identifiziert werden, die den zeitlichen Ablauf der Pubertät steuern. Untersuchungen des Leptingens und des Leptinrezeptorgens bei Patienten mit einer Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) zeigen mögliche Hinweise auf eine Mitbeteiligung in der Steuerung des zeitlichen Ablaufs der Pubertät [9].

Bei ob/ob Mäusen konnte ein Einfluss von Leptin auf die Regulation der Knochendichte nachgewiesen werden. Mäuse mit Leptinmangel hatten eine hohe Knochendichte. Die Gabe von Leptin führte in der Folge zu einer Reduktion der Knochendichte bei diesen Mäusen [10].

1.1.2 Der Einfluss der Gene

Neben hormonellen Einflüssen sind auch unterschiedliche Gene sowie diverse Umweltfaktoren in das körperliche Wachstum des Menschen involviert. Der genetische Hintergrund ist bis heute nicht gut bekannt. Untersuchungen zeigen eine Erbllichkeit von 75 bis 90% in verschiedenen Populationen [11]. Die Körpergröße folgt in der Gesamtbevölkerung einer Normalverteilung. Bereits vor über 100 Jahren wurde vermutet, dass die Größe eines Menschen von vielen verschiedenen Genen beeinflusst und gesteuert wird. Man spricht hier von einem polygenen Modell, da jedes einzelne Gen mit einem kleinen, von den anderen Genen unabhängigen Effekt additiv zur Endgröße beiträgt [12].

Eine Untersuchung zu Vererbungsmodalitäten bei KEV zeigt, dass es sich abgesehen von einem multifaktoriellen Geschehen um einen autosomal dominanten Vererbungsmodus handeln könnte. Dafür sprechen die Ergebnisse von Stammbaumuntersuchungen. Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte ein scheinbar autosomal dominanter oder zumindest dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz nachgewiesen werden. Die restlichen Erbgänge teilen sich auf in autosomal rezessiv, X-chromosomal, sporadisch und unklassifizierbar. KEV zeigte sich in dieser Untersuchung weitaus häufiger bei Jungen als bei Mädchen. Das Ergebnis, so der Autor der Studie, sei sehr überraschend und unerwartet und zeige, dass ein Teil der genetischen Schwankungen im Ablauf der Pubertät durch eine kleine Anzahl von Genveränderungen mit großen Auswirkungen verursacht werden könnte [13]. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2008 konnte ebenfalls ein dominanter Erbgang aufgezeigt werden. Im Gegensatz zu der o. g. Studie erkennt man hier ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis Jungen zu Mädchen von 1,2:1 [14]. Neuere Kopplungsanalysen belegen das Vorhandensein einiger bedeutender Gene innerhalb des polygenen Modells, die für die Vererbung relevant sind [15, 16].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Kopplungsstudien unternommen, um Gene zu finden, die für das Längenwachstum codieren. Die meisten Studien wurden in Patientenkollektiven mit bestimmten, das Längenwachstum betreffenden Krankheiten durchgeführt [17-21]. Eine Analyse der Bevölkerungsstichprobe der „Framingham Heart Study“ ermittelte Regionen auf den Chromosomen 6, 9 und 12, auf denen sich wichtige

Gene für das Wachstum befinden [17]. Neueste Untersuchungen konnten über 40 Gene identifizieren die Einfluss auf das Körperwachstum haben [22]. Die aktuellste und weltweit größte Untersuchung von 9371 Individuen aus 3032 afrikanisch-amerikanischen und europäisch-amerikanischen Familien bestätigt die Koppelung mit zuvor bekannten Genloci auf den Chromosomen 11q23, 12q12,15q25 und 18q23. Darüber hinaus fanden sich Genloci für die Körpergröße auf den Chromosomen 15q26 und 19q13. Die dort liegenden Gene codieren beispielsweise für das Collagen Typ-2 (COL2A1), den Vitamin D Rezeptor (VDR), SRY-box containing gene 5 (SOX5), HMGA2, Aggrecan 1 (AGC 1) und den wohl wichtigsten Rezeptor IGF1R für den Insulin-like Growth Factor I (IGF-I). Die große Region auf dem langen Arm von Chromosom 19, welche bislang nicht in Zusammenhang mit Längenwachstum gebracht wurde, beinhaltet zahlreiche bekannte Gene. Die bedeutendsten von ihnen gehören ebenfalls in die Familie der Insulin-like Growth Factor-Signalmoleküle (IGFL1, IGFL2, IGFL3 und IGFL4) [23].

Aus Untersuchungen von Genen, die an der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse sowie an der Steuerung des Knochenwachstums beteiligt sind, wurden für die klinische Diagnostik von Wachstumsstörungen Entscheidungsbäume generiert. Sie können dem Kliniker Hilfestellung bei molekulargenetischen Untersuchungen von Patienten mit Kleinwuchs ohne erkennbare Ursache bieten. Bei diesen Patienten mit Idiopathischem Kleinwuchs (ISS) sollten mögliche Mutationen des Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) sowie des SHOX Gens abgeklärt werden [24].

Rao et al. entdeckten 1997 das SHOX-Gen bei Patienten mit Leri-Weill-, Langer- und Turner-Syndrom sowie bei Patienten mit ISS [25], [26]. Das Gen liegt in der pseudoautosomalen Region (PAR1) auf den distalen Enden der kurzen Arme des X- und Y-Chromosoms, der „short stature homeobox“ (SHOX). Ihm wird ein Einfluss auf das Knochenwachstum und die körperliche Entwicklung des Menschen beigemessen. Soweit bekannt codiert es für Transkriptionsfaktoren, die sich in Osteoblasten und anderen Geweben stark exprimieren [27]. Eine atypische und gestörte Entwicklung der Knorpelzellen durch fehlerhafte SHOX-Gene könnte zu verzögertem Längenwachstum führen.

SHOX-Mutationen, die zu Haploinsuffizienz führen, konnten bei Patienten mit ISS gefunden werden. Es wird geschätzt, dass diese Mutationen für circa 5% der Fälle von nicht syndromhaftem Kleinwuchs verantwortlich sind. Auch bei syndromhaften Kleinwuchsformen wie z. B. der Léri-Weill Dyschondrosteose, dem Turner-Syndrom und bei Patienten mit Langer-Syndrom (mesomele Dysplasie Typ Langer), wurden Auftretensraten von 20 bis 100% festgestellt. Insgesamt wird in der Bevölkerung eine Häufigkeit von mehr als 0,1% für eine SHOX Mutation vermutet (bei ISS zwischen 2 und 15%) [28].

Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Genotyp und Phänotyp bei kleinwüchsigen Patienten mit Mutationen des SHOX-Gens zeigen bei Patienten mit ISS ein vermehrtes Auftreten von Körperdysproportionen von bis zu 22%. Bei den Patienten fanden sich vermehrt kürzere untere Extremitäten im Verhältnis zur Rumpflänge, also eine Zunahme der Sitzhöhe. Dieser deutliche Zusammenhang konnte bei ISS ohne SHOX Mutation nicht belegt werden. Es wird empfohlen, bei Patienten mit ISS im Rahmen der körperlichen Untersuchung auf die Körperproportionen zu achten. Finden sich dabei Abweichungen, sollten molekulargenetische Analysen des SHOX-Gens folgen. Bei nachgewiesener Mutation des SHOX-Gens könnten entsprechende Therapien mit Wachstumshormon (rhGH) folgen [29, 30].

1.1.3 Der säkuläre Trend

Abgesehen von biologischen Faktoren spielt auch die Ernährung eine große Rolle für das menschliche Wachstum. Eine ausgewogene Zufuhr von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten sowie Mineralien, Vitaminen und Spurenelementen stellt eine wichtige Voraussetzung für die körperliche Entwicklung dar [2].

Für das regelrechte Wachstum des Menschen dürfen keine angeborenen oder chronischen Krankheiten vorliegen, die die natürliche Entwicklung negativ beeinflussen. Mütterlich bedingte, pränatale Wachstumsstörungen wie z. B. Unterernährung, Placenta-insuffizienz oder Geminischwangerschaften können sich auch auf das postnatale Wachstum negativ auswirken. Man beobachtet zwar eine kompensatorische Aufhol-tendenz, diese ist jedoch sehr variabel [31].

Gute Ernährung, Eindämmung epidemischer Erkrankungen, Fortschritte in Hygiene und medizinischer Betreuung sowie eine Verbesserung der sozialen und ökonomischen Verhältnisse haben zu einer deutlichen Akzeleration der biologischen Entwicklung geführt. Dies wird als säkularer Trend bezeichnet. Die Verbesserung der Lebensumstände führt zu einer optimalen Realisation genetisch vorgegebener Entwicklungsparameter. Verdeutlichen lässt sich diese Akzeleration in den Industrieländern des Westens anhand der Pubertät. Anfang der 80er Jahre lag das Menarchealter der Mädchen bei durchschnittlich 12 ½ Jahren, im Gegensatz zu 17 Jahren, die Mitte des 19. Jahrhunderts üblich waren. Etwa ein halbes Jahr vor der Menarche liegt bei Mädchen der Pubertätswachstumsspur mit der höchsten Wachstumsgeschwindigkeit. Der Zeitpunkt der Pubertät bei Jungen ist deutlich später. Die erste Schambehaarung zeigt sich mit 13 Jahren mit zeitgleichem Pubertätswachstumsspur. Das Wachstum endet bei Jungen mit 17 ½ Jahren, bei Mädchen mit 16 Jahren [32].

Untersuchungen aus der „Zürcher longitudinalen Wachstumsstudie“, deren Daten 1989 von Prader et al. veröffentlicht wurden, zeigen einen Trend zur Abschwächung der akzelerierten Entwicklung der letzten Jahrzehnte [33]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine britische Studie aus dem Jahre 2001, bei der Daten zur kardiovaskulären Gesundheit von Mädchen der Geburtsjahrgänge 1982 bis 1986 erhoben wurden. Hier zeigt sich, dass sich das Menarchealter bei 12 Jahren und 11 Monaten eingependelt hat und nicht weiter abzusinken scheint [34]. Die bislang größte bundesweite Untersuchung hierzu, der „Kinder- und Jugendgesundheitssurvey“ des Robert Koch-Instituts, stützt o. g. Ergebnisse. Aus den Jahren 2003 bis 2006 wurden hierzu Daten von 17.641 Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren erhoben. Mit 10 Jahren berichten 42,4% der Mädchen und 35,7% der Jungen über die Entwicklung von Schamhaaren. Das durchschnittliche Menarchealter der Mädchen liegt bei 12,8 Jahren und das Durchschnittsalter für die Mutation (Stimmbruch) bei Jungen liegt bei 15,1 Jahren. Insgesamt zeigt sich für deutsche Kinder und Jugendliche kein signifikant früherer Beginn der Reifeentwicklung im Vergleich zu anderen europäischen Studien [35].

1.2 Pubertät

Unter Pubertät (lat. „Mannbarkeit“) versteht man seit dem 16. Jahrhundert den Teil der Adoleszenz, in welchem der entwicklungsphysiologische Verlauf der Geschlechtsreife das Ziel der „Geschlechtsreife“ im Sinne von Fortpflanzungsfähigkeit erreicht und im weiteren Verlauf auch zu einem ausgewachsenen Körper führt. Der Begriff bezeichnet den Übergang zwischen Kindheit und Erwachsenenalter, in dem wichtige physiologische, funktionelle, psychologische und psychosoziale Veränderungen eintreten. Während dieser Phase findet sowohl die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale als auch der Abschluss der geschlechtlichen Reifeentwicklung statt. Die körperliche Endgröße wird nach einem beschleunigten pubertären Wachstumsschub erreicht. Der Beginn der Pubertät ist variabel und, abgesehen vom Geschlecht, von genetischen, umweltbedingten und metabolischen Faktoren beeinflusst [36].

1.2.1 Hormonelle Einflüsse

Der Beginn der pulsatilen Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) Sekretion im Hypothalamus des Jungen bewirkt eine langsame Erhöhung der Gonadotropine LH und FSH. Durch FSH wird die Reifung der Samen, durch LH die Produktion der Androgene stimuliert. Testosteron ist das häufigste und bekannteste Hormon mit anaboler Wirkung. Die Androgene, die in der Nebennierenrinde produziert werden, maskulinisieren das Individuum somatisch und psychisch.

Bei Mädchen führen die zunächst nur nächtlich vermehrt produzierten Hormone LH und FSH sowie Östrogene zur somatischen Differenzierung zur Frau. Mit fortschreitender Adoleszenz entwickelt sich ein regelmäßiger Menstruationszyklus. Östrogene sind bedeutsam für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane [37]. In der Pubertät beginnt bei Mädchen die Menstruation (Menarche) und kurz danach die Bildung von befruchtungsfähigen Eizellen (Ovulation) in den Ovarien. Bei Jungen beginnt in dieser Zeit die Spermienproduktion in den Hoden (Spermarche). Der Beginn und Verlauf der Pubertät wird nach neuesten Erkenntnissen in erster Linie von den Genen gesteuert,

wobei den Pubertätsgenen KiSS1 und KiSS1R (ehemals GPR 54) eine besondere Bedeutung zukommt [38-40].

Eine weitere wichtige Rolle in der Steuerung der Pubertät spielt das eingangs erwähnte Hormon Leptin. Es beeinflusst u. a. den Glukosemetabolismus sowie die Geschlechtsentwicklung des Menschen. Der Leptin Plasmaspiegel korreliert stark mit der Körperfettmasse und somit indirekt mit dem Body Mass Index (BMI). Hierbei lassen sich spezifische Geschlechtsunterschiede feststellen. Nach der Pubertät haben Frauen einen zwei- bis dreifach höheren Leptinspiegel als Männer bei gleichem BMI, der sich unter anderem auf den höheren Körperfettgehalt im Vergleich zu Männern zurückführen lässt. Bei der Pubertätsentwicklung ist Leptin für die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse mitverantwortlich. Seit circa 20 Jahren ist bekannt, dass bei Mädchen ein kritisches Körpergewicht oder eine bestimmte Körperfettmasse nötig sind, um die erste Monatsblutung zu bekommen oder um eine sekundäre Amenorrhoe zu verhindern oder zu überwinden [41]. Da die Leptinkonzentration den Anteil an Körperfett widerspiegelt, entwickelte sich die Hypothese, dass Leptin als ein entscheidender Signalgeber für den Hypothalamus Auskunft über das zur Fortpflanzung benötigte Mindestmaß an Fett rückmeldet. Wenn die Serumleptinspiegel einen kritischen Schwellenwert überschreiten, kann die Gonadotropinsekretion initiiert werden. Diese Hypothese wird von einer stetig wachsenden Anzahl an Beweisen gestützt [42]. Leptin ist nicht der Hauptauslöser für den Beginn der Pubertät, gilt aber als wesentlicher Trigger, der bei angemessenen metabolischen Ressourcen den Beginn der pubertären Reifeentwicklung erlaubt [43].

1.2.2 Geschlechtliche Reifeentwicklung

Die erste phänotypische Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale beim Jungen ist das Hodenwachstum. Es beginnt mit circa 11,6 Jahren (Variationsbreite des Beginns: 9 ½ bis 13 ½ Jahre) und hat nach etwa vier Jahren das erwachsene Entwicklungsstadium erreicht. Das Wachstum der Schambehaarung beginnt kurze Zeit darauf. Etwa ein Jahr nach Beginn des Hodenwachstums setzt das Wachstum des Penis ein und dauert ca. zwei Jahre an, bis das Erwachsenenstadium erreicht ist. Androgene wirken eiweißanabol, d. h., sie stimulieren die Eiweißsynthese und bewirken durch Stimulation

der Eiweißmatrix neben einer verstärkten Knochenbildung auch eine Zunahme der Muskelmasse. Darüber hinaus kommt es zu einem Längenwachstumsschub. Die gesteigerte Androgenproduktion nach Beendigung des pubertären Wachstumsschubs bewirkt eine Verknöcherung der für das Längenwachstum wichtigen Wachstumszonen (Epiphysen) der Röhrenknochen, sodass gegen Ende der Pubertät das Längenwachstum abgeschlossen ist.

Bei Mädchen zeigt sich der Beginn der Pubertät in der weiblichen Brustentwicklung (Thelarche) im Alter von 10,5 bis 11 Jahren. Ungefähr 2 bis 2,5 Jahre nach Beginn der Thelarche setzt die Menarche ein. Der pubertäre Wachstumsschub setzt etwa zeitgleich mit dem Beginn der Brustentwicklung ein. Bei Mädchen ist die gering ausgebildete eiweißanabole Wirkung der Östrogene verantwortlich für deren milden Wachstumsschub und die anschließende Verknöcherung der Epiphysen, so dass gegen Ende der Pubertät das Längenwachstum abgeschlossen ist [37, 44].

1.3 Wachstumsbeurteilung

In der pädiatrisch-endokrinologischen Sprechstunde spielt das kindliche Wachstum eine zentrale Rolle. Viele Eltern haben Angst, ihr Kind würde nicht richtig wachsen und könnte deshalb im Erwachsenenalter unter Klein- oder Großwüchsigkeit leiden. Auch für die Kinder selbst ist das Wachstum und Großwerden von entscheidender Bedeutung. Wachstum und Gewichtszunahme stellen nicht nur beim Säugling einen wichtigen Parameter für dessen Wohlergehen dar, sondern auch bei älteren Kindern und Jugendlichen. Bei ihnen kann ungenügendes Wachstum und eine verzögerte Entwicklung ein erstes Zeichen einer chronischen Allgemeinerkrankung darstellen. Ebenso kann ein gestörtes Wachstum und eine verzögerte Entwicklung auch die psychosoziale Entwicklung des Heranwachsenden negativ beeinflussen. Bei Patienten, die an einer konstitutionellen Verzögerung von Entwicklung und Wachstum leiden, konnte eine Assoziation der verspäteten Pubertät mit einem mangelhaften Selbstbildnis und sozialer Unreife nachgewiesen werden.

Das mangelnde Selbstbewusstsein bei diesen Patienten ist enger mit der geschlechtlichen Unreife verknüpft als mit der kleinen Körpergröße [45]. Die mangelnde Körpergröße stellt bei den meisten Patienten im täglichen Leben, bei der Partnersuche oder im Beruf keine größere Beeinträchtigung dar [46].

1.3.1 Wachstumsrate

Die Zunahme von Körpergröße pro Zeiteinheit wird als Wachstumsrate oder Wachstumsgeschwindigkeit bezeichnet. Die Wachstumsrate wird in Zentimeter pro Jahr angegeben. Das Längenwachstum findet nicht kontinuierlich statt. Zeiten stärkeren Wachstums, d. h. mit einem höheren Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit, wechseln sich mit Zeiten, in denen weniger Wachstum stattfindet, ab. In den ersten postnatalen Monaten wachsen Jungen aufgrund höherer Plasma-Testosteronwerte signifikant schneller als Mädchen. Ab dem sechsten Monat ist die Wachstumsgeschwindigkeit bis zum Erreichen des Pubertätswachstumsschubs bei beiden Geschlechtern gleich. Zwischen dem sechsten und siebten Lebensjahr zeigt sich der sog. „midgrowth spurt“, ein kurzer und schwächerer Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit. Dieser Wachstumsschub fällt zeitlich mit dem Anstieg der Nebennierenrinden-Androgene im Blut (Adrenarche) zusammen. Anschließend sinkt die Wachstumsgeschwindigkeit bis zum Beginn der Pubertät ab. Unmittelbar vor der Pubertät sind Jahreswachstumsraten zwischen vier und acht Zentimetern pro Jahr normal. Der Pubertäts-Wachstumsschub (Gonadarche) wird durch die Mehrproduktion der gonadalen Geschlechtshormone ausgelöst. Individuell schwankt die Wachstumsrate beträchtlich. Es gibt neben den kurzfristigen Mini-Wachstumsschüben noch eine Reihe von Wachstumsschüben, die in Abständen von circa zwei Jahren auftreten. [47].

1.3.2 Dokumentation des Längenwachstums

Besondere Aufmerksamkeit gilt im Kindes- und Jugendalter dem Längenwachstum, da hieran die körperliche Entwicklung am besten erkennbar ist. Darüber hinaus ist auch die Gewichtszunahme ein Kriterium für die Reifeentwicklung.

Es gibt verschiedene Dokumentationsmöglichkeiten für Größe und Gewicht. Als Somatogramm bezeichnet man die Dokumentationsform, bei der das chronologische Alter, das Längenmaß und das Körpergewicht in jeweils senkrecht und parallel angeordneten Kolonnen aufgelistet werden. Im Normalfall sollten bei dieser Form der Dokumentation das chronologische Alter und die zugeordneten Mittelwerte für Körperlänge und Körpergewicht eine waagerechte Linie bilden. Den somatografischen Daten sind in einer weiteren Kolonne die Werte für zwei Standardabweichungen (SD) zugeteilt. In einer normalverteilten Gruppe werden so ca. 96% der Kinder und Jugendlichen erfasst.

Eine andere Form der Darstellung, die häufiger zum Einsatz kommt, ist die Perzentildokumentation (vgl. Abb. 1 und 2). Die Streuung ist in Form der Perzentile dargestellt, die aussagen, welcher Prozentsatz eines Kollektivs unter oder über diesem Wert liegt. Das 50. Perzentil stellt den Median dar (er entspricht dem arithmetischen Mittelwert bei normalverteilten Merkmalen) und besagt, dass 50% aller Kinder unter diesem und 50% über diesem Wert liegen. Der vom 3. und 97. Perzentil eingeschlossene Bereich wird als Normalbereich bezeichnet (er schließt 94% der Kinder ein) und entspricht dem in der Naturwissenschaft üblichen Bereich, der durch zwei Standardabweichungen unter und zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert begrenzt wird [47].

Perzentilkurven eignen sich besonders für eine longitudinale Dokumentation. Verlässt die individuelle Dokumentationskurve den Perzentilbereich nach oben oder unten (Perzentilsprung), sollte dies Anlass für eine genauere Untersuchung sein, es sei denn, es handelt sich um eine erwartbare Reaktion wie z. B. bei Kindern übergroßer oder überkleiner Eltern.

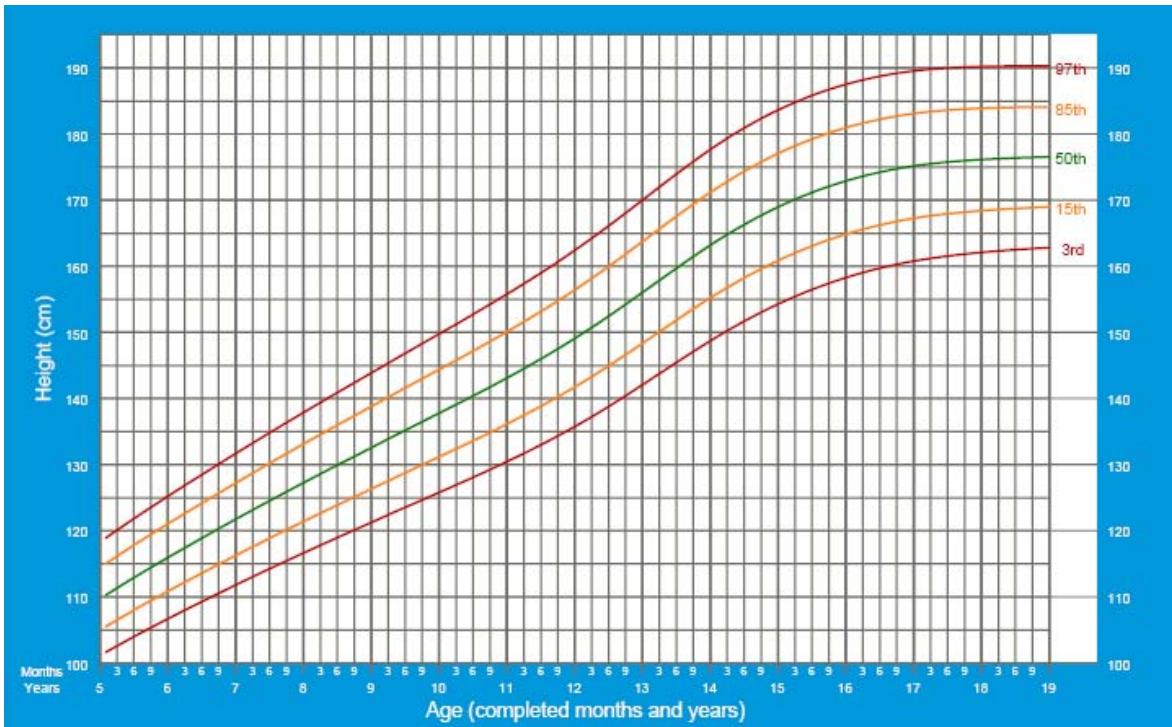


Abbildung 1: Perzentilkurven für Jungen von 5 bis 19 Jahre nach der WHO 2007

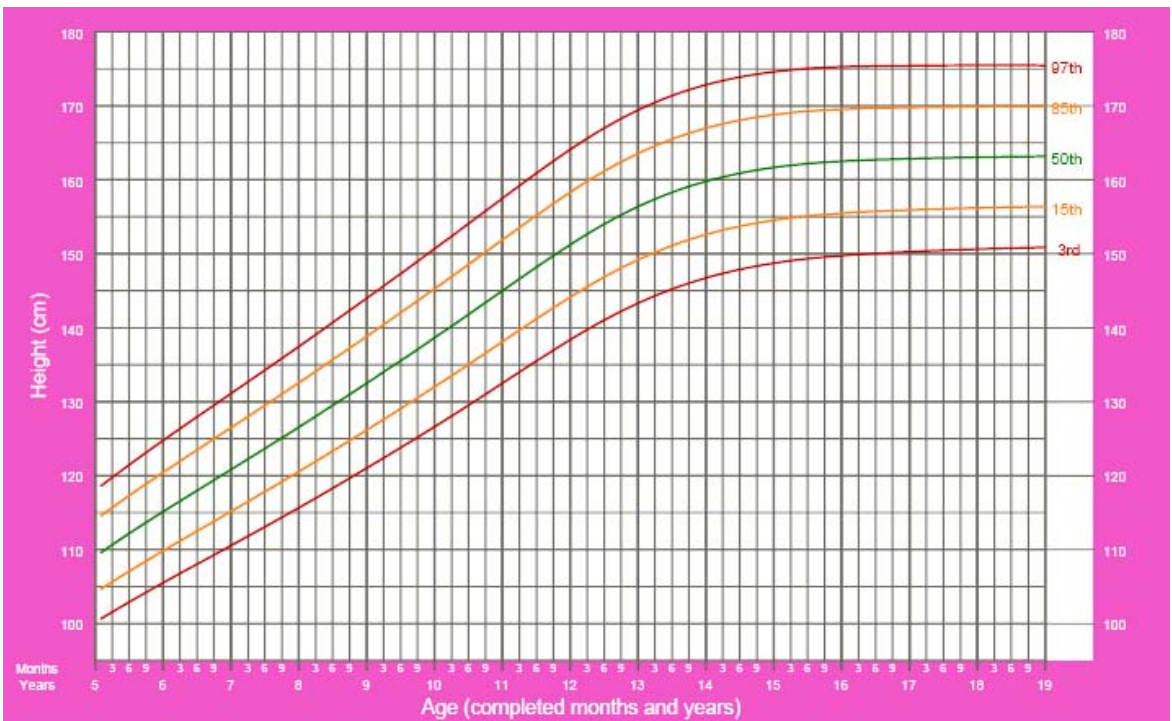


Abbildung 2: Perzentilkurven für Mädchen von 5 bis 19 Jahre nach der WHO 2007

1.3.3 Knochenalter und Knochenalterbestimmung

Das Knochenalter stellt in der Pädiatrie einen Parameter zur Quantifizierung der Skelettreife dar und wird häufig anhand subjektiver Bewertungen von Knochen (Knochenkernen) im Handröntgenbild geschätzt. Es fungiert somit neben der Körperlänge und dem Körpergewicht als wichtiger Parameter zur Beurteilung der körperlichen Entwicklung eines Heranwachsenden und zur Bestimmung seiner biologischen Reife. Die Skelettreife spiegelt die körperliche Entwicklung eines Kindes wider und dient als wichtiges Hilfsmittel zur Diagnose und Therapieverfolgung von Wachstumsstörungen. Die wichtigsten axiologischen Daten hängen mit dem Knochenalter enger zusammen als mit dem chronologischen Alter. Unter regelhaften, optimalen Bedingungen entspricht das Knochenalter dem Lebensalter. Eine mangelhafte körperliche Entwicklung sollte immer im Kontext mit dem Knochenalter beurteilt werden [2].

Die Durchführung der Handröntgenaufnahme erfolgt dorsovolar mit gespreizten Fingern unter Einschluss der Radius- und Ulnaepiphysen der schwächeren Hand, bei Rechtshändern also der linken Hand. Zur anschließenden Beurteilung der Bilder werden Atlanten herangezogen, die eine vergleichende Zuordnung zu Beispielaufnahmen ermöglichen [48].

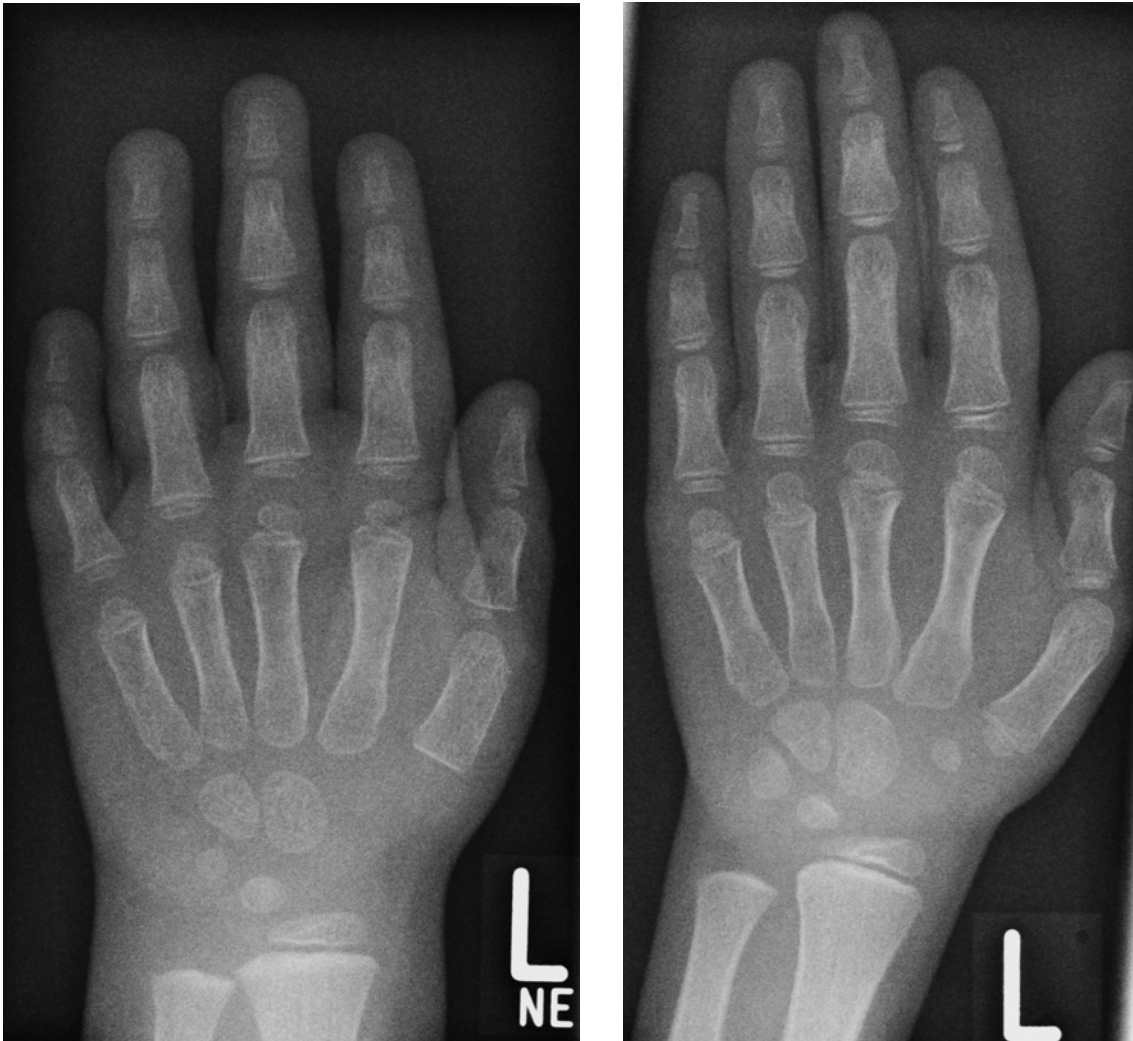


Abbildung 3: Handröntgenaufnahmen der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters. Links die Hand eines Dreijährigen und rechts die eines fünfjährigen Jungen

1.3.4 Methoden der Endgrößenbestimmung

Eine in der endokrinologischen Sprechstunde häufig gestellte Frage ist die Frage nach der erwartbaren Endgröße des Kindes. Es wurden Methoden entwickelt, die eine Endgrößenbestimmung ermöglichen. Ein großes Problem bei der Berechnung der zukünftigen Endgröße ist der unvorhersehbare äußere Einfluss auf das körperliche Wachstum. Die Prognose stellt eine individuell zugeordnete Schätzgröße der Endlänge dar. Sie wird umso genauer, je näher sie sich an der erwartbaren Endgröße befindet und je öfter sie

sich in kurz aufeinanderfolgenden Kontrolluntersuchungen bestätigt [2]. Die am häufigsten angewendeten Methoden sind die von Bayley und Pinneau mit den Knochenalter von Greulich und Pyle, sowie von Roche und Tanner-Whitehouse [48-51].

Alle diese Methoden der Endgrößenvorhersage verwenden Handröntgenbilder als Beispiel für die Knochenreife des Patienten und werden anschließend mit Standarddaten verglichen. Die Vergleichsdaten stammen von Kontrollgruppen aus gesunden, normal gewachsenen Kindern, die zum Teil bis zu ihrer Endgröße beobachtet wurden. Es handelt sich um einen Datenpool aus Querschnitts- und Longitudinaluntersuchungen. Die zugrunde liegende Annahme aller Arbeitsweisen ist die, dass Kinder, die eine frühere Knochenreifung haben, auch eher in die Pubertät kommen. Dies erlaubt eine Einschätzung der Auswirkung des zeitlichen Eintritts der Pubertät und der Geschwindigkeit ihres Verlaufs auf die Endgröße. Das Vermögen dieser Vorhersagemethoden, exakte Endgrößen berechnen zu können, ist jedoch eingeschränkt. Für die Vorhersage der endgültigen Endgröße muss bei allen Methoden zusammen genommen das 95%- Konfidenzintervall von circa 7 bis 9 cm einkalkuliert werden [52]. In einer 1995 erschienen Studie zur Endgrößenbestimmung von Patienten mit KEV wurde die Methode nach Bayley und Pinneau beschrieben, die einen guten Kompromiss zwischen Einfachheit und Genauigkeit liefert [53]. Schon 1978 galt diese Methode bei eingeschränkter Körpergrößenentwicklung als überlegen, verglichen mit den Arbeitsweisen von Roche und Tanner. Hingegen gelten die Methoden von Roche und Tanner bei Patienten ohne pathologische Wachstumsstörung oder bei Patienten mit familiärem Hochwuchs der Methode von Bayley und Pinneau als überlegen. [54].

Für die Beurteilung des individuellen Wachstumsverlaufes muss jedoch eine gründliche Analyse der verschiedenen Faktoren, die in das Wachstumsgeschehen eingreifen, erfolgen. Da es sich beim Wachstum um ein multifaktorielles Geschehen handelt, werden zur genauen Beurteilung Angaben über Körperhöhen, Geburtsgewicht und -größe sowie bisherige Krankheiten und den jetzigen Gesundheitszustand des Kindes benötigt. Darüber hinaus sind auch Angaben zu Körpergröße, Gewicht und Entwicklung der Eltern unabdingbar, um eine präzisere Aussage über den weiteren Wachstumsverlauf des Patienten treffen zu können.

1.3.5 Normales Wachstum

Um zu entscheiden, welches Wachstum als normal gilt und welches Wachstum als unnormal anzusehen ist, muss dies klar definiert werden. Als die gebräuchlichste Definition gilt die Eingrenzung des Bereichs zwischen dem 3. und dem 97. Perzentil oder entsprechend der Standardabweichungen ± 2 SD vom Mittelwert. Dies zeigt sich in Übereinstimmung mit zahlreichen Veröffentlichungen [2, 27, 47, 55-60]. Es existiert darüber hinaus ein aktueller Leitlinien-Vorschlag der „Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie“, www.kinder-radiologie.org, Kleinwuchs als eine Abweichung der Körperlänge unter das 3. Perzentil zu definieren.

1.3.6 Abweichungen von der Norm

Zur Klärung der Bezeichnungen Kleinwuchs und Minderwuchs, beziehungsweise Großwuchs und Hochwuchs, lassen sich in der Literatur keine einheitlichen Definitionen finden. Lediglich Stolecke macht einen Unterschied zwischen den Bezeichnungen Kleinwuchs und Minderwuchs. Er definiert Kleinwuchs als ein Längenmaß zwischen dem 3. und 10. Perzentil, ergänzend Großwuchs bei Maßen zwischen dem 90. und 97. Perzentil. Ein Minderwuchs besteht bei einer Körperlänge unterhalb des 3. Perzentils. Hochwuchs bezeichnet Körperhöhen oberhalb des 97. Perzentils [2].

1.3.7 Familiärer Einfluss auf das Wachstum

Zur Klärung der Frage, ob ein Kind zu klein oder groß ist, bedarf es einerseits der Körpergrößen der Eltern des jeweiligen Kindes und andererseits einer Referenzpopulation Gleichaltriger. Es zeigt sich ein genetischer Einfluss auf das Wachstum [61]. Prader berichtet von einem Korrelationskoeffizienten zwischen der mittleren Größe der Eltern und ihrer Kinder von 0,6. Die Differenz zum theoretischen Wert von 0,7 bis 0,8 bei reiner Erbbedingtheit durch zahlreiche Gene trägt den äußeren Einflüssen Rechnung [47]. Um das Ausmaß der Heritabilität zu erfassen, wendet man zur Beurteilung der genetischen Beeinflussung die Zielgrößenberechnung an [62].

Die Zielgröße nach Tanner ist die zu erwartende Endgröße eines Kindes, berechnet auf der Basis der elterlichen Größen:

- Jungen: $[\text{Größe Mutter} + \text{Größe Vater} + 6,5 \text{ cm}] / 2$
- Mädchen: $[\text{Größe Mutter} + \text{Größe Vater} - 6,5 \text{ cm}] / 2$

Der erwartete Bereich für die Endgröße ist die Zielgröße $\pm 8,5$ cm (entspricht ~ 2 SD). Dort liegen nach Beendigung ihres Wachstums ca. 95% aller Kinder [52]. Trägt man die Zielgröße in die Wachstumskurve ein, zeigt sich, ob das Kind ungefähr in die Zielgröße der Eltern hineinwachsen wird. Bei Familien mit sehr unterschiedlichen Körpergrößen kann diese Formel irreführen, da das Kind die Größe zur Hauptsache von der sehr großen Mutter oder dem sehr kleinen Vater geerbt haben könnte. In den meisten Fällen ergibt die Formel jedoch eine gute Arbeitsgrundlage [61]. 1992 lag die mittlere Körpergröße von erwachsenen Jungen bei 179,9 cm und bei Mädchen bei 167,0 cm [60].

1.3.8 Perzentilkurvenvergleich

Der Verlauf der individuellen Wachstumskurve gibt nicht nur eine Auskunft über den gegenwärtigen Größenzustand, sondern erlaubt darüber hinaus Aussagen über die Wachstumsdynamik in einem definierten Zeitraum. Perzentilsprünge kommen im Säuglingsalter und während der Pubertät häufig vor. Beispielsweise kreuzt ein spät reifendes Kind mit verlangsamter Knochenreifung das Perzentil nach unten lange vor Pubertätsbeginn. Ein Frühreifender hingegen kreuzt es nach oben, ebenfalls lange vor der Pubertät. Bei solchen Wachstumsverläufen muss immer an die Möglichkeit pathologischer Ursachen gedacht werden. Nicht nur die Endgröße, sondern auch die Geschwindigkeit, mit welcher diese erreicht wird, ist erblich. Man spricht von Frühentwicklern oder Spätentwicklern – oder von konstitutioneller Verzögerung bzw. Beschleunigung von Wachstum und Pubertät [47].

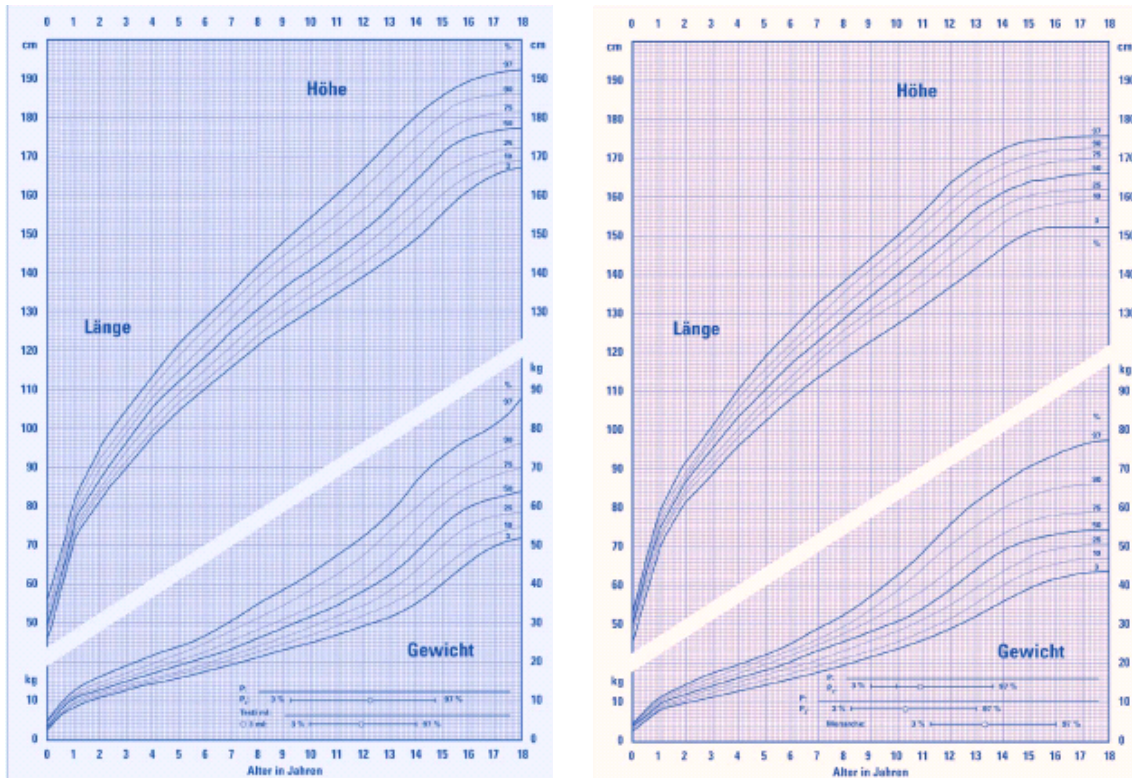


Abbildung 4: Perzentilenkurven für Jungen (rechts) und Mädchen (links) für Wachstum und Gewicht von 0 bis 18 Jahren [33].

1.4 Wachstumsstörungen

Nachdem im vorangegangenen Kapitel auf die verschiedenen Faktoren, die das Wachstum beeinflussen, eingegangen worden ist, und auch die gängigsten Verfahren zur Beurteilung des Wachstums beschrieben worden sind, widmet sich dieses Kapitel den Wachstumsstörungen, die ein Längenwachstum unterhalb des 3. Perzentils bedingen. Kleinwuchs und Großwuchs sind in erster Linie Normvarianten der Körpergröße. Sie liegen auf der gaußschen Normalverteilungskurve, welche das 3. und das 97. Perzentil als Unter- und Obergrenze des Normbereichs festlegt.

Äußerst wichtig ist es in diesem Zusammenhang, die Normvarianten der Körpergröße und des Wachstums von einer krankhaften Wachstumsstörung abzugrenzen [60]. Zur einheitlichen Klassifizierung des Kapitels 1.4 werden die von Ranke [63] beschriebenen Definitionen der Kleinwuchsformen übernommen, da sie eine klare und übersichtliche Darstellung der verschiedenen Wachstumsstörungen erlauben.

1.4.1 Unterschiedliche Formen des Kleinwuchses

Als Charakteristikum des Kleinwuchses gilt die Verminderung der Wachstumsrate, welche zu einer Verminderung der Körpergröße führt. Kleinwuchs kann bereits bei der Geburt bestehen oder sich erst später entwickeln. Liegt eine anlagebedingte Störung des wachsenden Gewebes vor, so spricht man von einem *primären Kleinwuchs*. Sind die das Wachstum regulierenden Faktoren verändert, so spricht man vom *sekundären Kleinwuchs*. Für sekundäre Wachstumsstörungen ist eine Verzögerung der Knochenreife (Knochenalter) im Verhältnis zum Lebensalter charakteristisch [63]. Die wichtigsten Wachstumsstörungen und deren Einteilungen seien nachfolgend aufgeführt:

Tabelle 1: Kleinwuchsformen nach Ranke [63]

Primärer Kleinwuchs	Sekundärer Kleinwuchs
- Familiärer (genetisch bedingter) Kleinwuchs	- Mangel- und Fehlernährung
- Skelettdysplasien (Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta)	- Chronische Organerkrankungen (Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Darmerkrankungen (M. Crohn, Zöliakie), Zyanotische Herzfehler, Krankheiten des Rheumatischen Formenkreises)
- Knochenstoffwechselstörungen (Mukopolysaccharidosen, Mukolipidosen)	- Metabolische Störungen des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels
- Chromosomenanomalien (Ullrich-Turner-Syndrom, Downsyndrom, Noonan-Syndrom)	- Hormonelle Störungen (Wachstumshormonmangel, Hypothyreose, M. Cushing)
- Intrauterin erworbener Kleinwuchs (IUGR, fetale Infektionen, Alkohol-embryopathie, Nikotin)	- Psychosoziale Deprivation
- SGA (Small for Gestational Age)	- Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- Kleinwuchssyndrome (Russel-Silver-Syndrom, Cornelia-de-Lange-Syndrom)	

1.4.2 Primärer Kleinwuchs

Kinder mit **Familiärem Kleinwuchs** sind im Vergleich zur Populationsnorm zu klein, weil sie von ihren Eltern weniger wachstumsfördernde Anlagen geerbt haben. Die Zielgröße ist reduziert, das Wachstum hingegen erfolgt im Rahmen des der Zielgröße entsprechenden Perzentilbereichs. Es liegt ein zeitgerechter Entwicklungsverlauf vor, mit einer verminderten und nicht durch Interventionen steigerbaren Endgröße [63].

Vielfältig hingegen zeigen sich Minderwuchsformen, die durch **Skelettdysplasien** verursacht sind. Veränderungen in der Körperproportion werden bei diesen Formen des Minderwuchses beobachtet. Sie sind durch Messungen von Sitzgröße und Spannweite der Extremitäten beurteilbar. Unabdingbar für die spezifische Diagnostik sind röntgenologische und metabolische Untersuchungen [63].

Ein assoziierter Minderwuchs tritt bei **Chromosomenanomalien** auf. Dieser ist, außer bei Ullrich-Turner-Syndrom, welches durch das Fehlen oder eine strukturelle Anomalie eines X-Chromosoms bedingt ist, häufig nur ein nebensächliches Symptom bei einer insgesamt schweren Erkrankung [63].

Die Bezeichnung **intrauteriner Kleinwuchs** (IUGR, „Intrauterine Growth Retardation“) stellt per se keine Diagnose dar, sondern eher eine Untergruppe der im folgenden Abschnitt beschriebenen „Small for Gestational Age“-Kinder. Bei IUGR handelt es sich um ein unspezifisches Charakteristikum mit vielgestaltigen Ursachen. Von einem „einfachen“ intrauterinen Kleinwuchs wird gesprochen, wenn der Auslöser des Kleinwuchses eine Plazentainsuffizienz ist. Bei diesen Kindern sind keine erkennbaren Anomalien sichtbar und es kommt zu einer regulären körperlichen Entwicklung. Kinder, die in der Regel ausgeprägter untergewichtig als zu klein sind, haben eine eingeschränkte Wachstumsprognose, wenn sie das Wachstumsdefizit in den ersten Jahren nach der Geburt nicht ausgleichen können. Pränatale kindliche Erkrankungen und Anlagestörungen wie z. B. die Rötelnembryopathie (Gregg-Syndrom), können ebenfalls zu einem intrauterinen Kleinwuchs führen. Darüber hinaus bedingt chronischer Alkoholabusus der Mutter während der Schwangerschaft das embryofetale Alkoholsyndrom, welches u.a. durch ein Mikrozephalus mit mentaler Retardierung sowie diversen unterschiedlich stark ausgeprägten Dysmorphiezeichen charakterisiert ist [63].

SGA (Small for Gestational Age) bezeichnet im Unterschied zu IUGR alle Kinder, die mit Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge mehr als zwei Standardabweichungen (nahezu das dritte Perzentil) unterhalb der Norm für das Gestationsalter liegen. Es werden somit in Abgrenzung zu IUGR auch die gesunden, jedoch etwas zu kleinen Kinder mit-erfasst. Es handelt sich also um eine rein statistisch definierte Gruppe von Kindern mit nachgewiesener Wachstumsrestriktion. Die Mehrheit der SGA-Neugeborenen zeigt ein rasches Aufholwachstum und erreicht ihre genetische Zielgröße. Ungefähr 10% dieser Kinder bleiben mit ihrer Endgröße ca. 1,7 Standardabweichungen unter ihrer genetischen Zielgröße, wenn sie kein aufholendes Wachstum bis zum Alter von zwei Jahren zeigen. Neben dem Kleinwuchs haben SGA-Kinder im Alter ein erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom. Ein Einfluss auf den Beginn der Pubertät konnte nicht nachgewiesen werden. In Einzelfällen wurde ein früherer Pubertätsbeginn beschrieben. Durch die Behandlung mit Wachstumshormon ab einem Alter von vier Jahren lässt sich ein rasches Aufholwachstum induzieren und ein Erreichen des familiären Zielbereichs bei ca. 98% der Patienten erreichen. Zusammengefasst zeigen Kinder, die bei der Geburt zu klein und/oder zu leicht sind, in bis zu 90% der Fälle ein kompensatorisches Aufholwachstum. Dieses beginnt bald nach der Geburt. Nach Vollendung des zweiten Lebensjahres ist spontanes Aufholwachstum sehr unwahrscheinlich. Zu geringe Geburtsmaße sind daher eine häufige Ursache für Kleinwuchs. Schätzungen zufolge sollen bei bis zu 20% aller kleinwüchsigen Erwachsenen SGA-Geburten die Ursache für deren Kleinwuchs sein [64].

Kleinwuchs kann auch bei einer Reihe ursächlich nicht geklärter Störungen das zentrale Syndrom sein. Hierbei handelt es sich um die sog. **Kleinwuchssyndrome**, die ebenfalls zur Gruppe primärer Kleinwuchsformen gezählt werden. Zu nennen ist das Russel-Silver-Syndrom, bei dem eine intrauterine Dystrophie, ein relativ großer Hirnschädel mit dreieckiger Gesichtsform, Körperasymmetrien und eine Klinodaktylie des 5. Fingers bestehen. Beim Cornelia-de-Lange-Syndrom, einem komplexen Fehlbildungssyndrom mit mentaler Retardierung, weisen die sich über der Nasenwurzel treffenden Augenbrauen (Synophrys) den Weg zur Diagnose [63].

1.4.3 Sekundärer Kleinwuchs

Eine Verminderung des Knochenalters gegenüber dem Lebensalter führt bei sekundären Wachstumsstörungen zu einer Retardierung der Gesamtentwicklung. Man beobachtet eine Verlangsamung des Entwicklungstempos mit einem verspäteten Pubertätseintritt. Da das Wachstumspotenzial durch die Knochenreife bestimmt wird, ist bei rechtzeitiger Beseitigung der Ursachen die Endgrößenerwartung bei diesen Patienten nicht eingeschränkt.

Die Auslöser für sekundären Kleinwuchs sind nicht anlagebedingt und können externer oder interner Art sein. Eine **Mangel- und Fehlernährung** führt nicht nur zu einer verminderten Gewichtszunahme, sondern bei längerem Bestehen auch zu Minderwuchs [63].

Ein begleitender Kleinwuchs kann zudem Folge von **chronischen Organerkrankungen** sein. Speziell bei intestinalen Resorptionsstörungen (Zöliakie) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn) wie auch bei chronischer Niereninsuffizienz kann der Kleinwuchs (mit Gewichtsabnahme) erstes Symptom sein, noch vor den eigentlichen Organsymptomen. Der Ausschluss von Organerkrankungen gehört deshalb in der Kleinwuchsdiagnostik mit an erste Stelle [63].

Bei **hormonellen Störungen** sind Abweichungen vom normalen Wachstum die Regel. Insbesondere der Mangel an Wachstums- und Schilddrüsenhormon führen zum typischen Bild des Kleinwuchses. Häufig kommt es bei langfristig hohen Glukokortikoidmedikationen, z. B. bei rheumatischen Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Nephrose und Asthma zu einem sekundär verursachten Kleinwuchs. Die Hypersekretion von Sexualsteroiden bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) führt nach einer anfänglichen Wachstumszunahme und der damit verbundenen beschleunigten Knochenreife zu einem verfrühten Epiphysenschluss. Ein Kleinwuchs im Erwachsenenalter ist die Folge [63].

Auch die Einnahme bestimmter **Medikamente** kann zu einer Stagnation des Wachstums führen. Dies wurde als Nebenbefund der MTA-Studie (Multimodal Treatment Study of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder) beschrieben, in der eine Verminderung des Längenwachstums bei längerfristig mit Methylphenidat behandelten Kindern festgestellt wurde [65].

1.5 Normvarianten des gestörten Längenwachstums

1.5.1 Familiärer Kleinwuchs

Beim Familiären Kleinwuchs handelt es sich um die häufigste Form des Kleinwuchses. Die somatografischen Maße sind bei dieser familiär auftretenden Form des Kleinwuchses unterdurchschnittlich, liegen aber innerhalb des Normbereichs. Ein oder beide Eltern sind meist ebenfalls klein. Das Knochenalter entspricht dem Lebensalter. Es bestehen keine hormonalen Funktionsstörungen [2]. Andere Bezeichnungen für diese Form des Kleinwuchses sind Familial short stature (FSS) oder auch Genetic short stature. Im Folgenden soll die Abkürzung FSS verwendet werden.

Die Patienten sind ihr gesamtes Leben lang klein. Charakteristischer Weise zeigen die Kinder normale Wachstumsraten auf und unter Berücksichtigung der elterlichen Körpergrößen wachsen diese Patienten innerhalb normaler Grenzen, d. h. innerhalb ihrer Zielgröße. Im Alter zwischen sechs und 18 Monaten ändert sich gelegentlich ihr Wachstumsperzentil. Nach sechs Monaten nimmt der genetische Einfluss überhand und ein Kind mit durchschnittlichen Geburtsmaßen und kleinen Eltern wird nun meist in einem niedrigeren Perzentil weiterwachsen. Zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr nimmt das Wachstum einen ständigen Bereich unterhalb des fünften Perzentils ein [2].

Im Gegensatz zu Patienten mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung nehmen diese Kinder kontinuierlich zu und zeigen keine Gewichtsdefizite. Darüber hinaus lässt sich kein verzögertes Knochenalter nachweisen. Das Knochenalter bei Patienten mit Familiärem Kleinwuchs stimmt mit dem chronologischen Alter überein, obwohl man

häufig eine Komponente der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung bei ihnen beobachten kann [66]. Auch wird ein signifikant häufigeres Auftreten von Veränderungen an den langen Röhrenknochen beschrieben, die bei Patienten mit FSS im Gegensatz zur Normalbevölkerung zu finden sind. Vermutlich handelt es sich um eine Störung der enchondralen Ossifikation. Eine genaue Ursache ist jedoch nicht bekannt. Kausale therapeutische Ansätze bestehen bei diesem Krankheitsbild nicht [67].

1.5.2 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Der Begriff der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) wurde in den fünfziger Jahren zum ersten Mal von Lawson Wilkins geprägt. Die originäre Bezeichnung lautete „delay in the onset of adolescent growth and development“. Meist vorkommend bei Jungen, beobachtet man in der frühen Kindheit ein Absinken der Wachstumsrate hin zu abnormal niedrigen Werten. Die Knochenreifung liegt hinter dem chronologischen Alter zurück. Die Patienten erreichen ihre Erwachsenenengröße spät und in den meisten Fällen lässt sich eine positive Familienanamnese in Bezug auf eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung erheben [68]. Der Beginn der Pubertät ist ebenfalls verzögert. Diese entwickelt sich aber bei den Betroffenen regelrecht, wenn auch verspätet [55, 69, 70].

Im Hinblick auf den Begriff der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, insbesondere mit der damit verknüpften verspäteten Pubertät, gibt es bislang keine internationale Übereinstimmung. Im angelsächsischen Sprachgebrauch existieren verschiedene Begrifflichkeiten mit verschiedenen Konzepten hierzu (delayed puberty, detained puberty, absence of puberty oder sexual infantilism). Pubertät wird als verzögert betrachtet, wenn keine sekundären Geschlechtsmerkmale im Alter von 2 SD oberhalb des Durchschnittsalters für das jeweilige Geschlecht ausgebildet sind. Dies entspricht einem chronologischen Alter von 14 Jahren für Jungen und 13 Jahren für Mädchen [71]. Meist ist der Weg zur Diagnose schwierig und muss per Ausschluss gestellt werden [55, 69, 70].

Die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung [engl. „constitutional delay of growth and development (puberty)“, CDGP] gilt als eine häufige Entität. In der endokrinologischen Sprechstunde geht man von bis zu 40% solcher Fälle unter Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs aus. Für den praktisch-klinischen Gebrauch wird die KEV als eine Variante der Norm aufgefasst [2].

In Übereinstimmung mit Stolecke bezeichnen Lifshitz et al. die KEV als häufigsten Grund für Kleinwuchs und verzögerte geschlechtliche Entwicklung. Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei ungefähr zwei bis drei Prozent. Die Kinder sind die typischen „slow growers“ oder „late bloomers“, mit einem familiär gehäuften Auftreten. Charakteristisch für diese Patienten ist ein verzögertes Längenwachstum, das in den ersten drei Lebensjahren auftritt, gefolgt von einer sich daran anschließenden Phase des regulären Wachstums [66, 72]. Die betroffenen Kinder befinden sich im Alter von drei Jahren bereits unterhalb des dritten Wachstumsperzentils. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich im Alter von durchschnittlich drei Jahren ein paralleler Wachstumsverlauf entlang des dritten Perzentils anschließt. Die Wachstumsraten gleichen im Wesentlichen denen normaler Kinder. Während der gesamten präpubertären Lebensphase verläuft dieses Wachstum parallel zur Normal-Kurve gleichaltriger Kinder, liegt allerdings unterhalb dieser. Erst nach der Zeit des normalen, präpubertären Wachstumsschubes findet ein solcher auch bei KEV-Patienten statt (sog. catch-up Growth) [66].

Es ist nicht davon auszugehen, dass Kinder oder Jugendliche mit KEV grundsätzlich eine mangelhafte GH-Spontansekretion (Wachstumshormon) aufweisen. Bei den meisten Patienten mit KEV konnten keine Abnormalitäten bezüglich der Wachstumshormonsekretion oder anderer endokriner Parameter gefunden werden [73]. Lediglich Bierich propagiert als Ursache der Retardierung von Größe, Gewicht und Skelettentwicklung eine Verminderung der spontanen Wachstumshormonsekretion. Diese beträgt nach seinen Untersuchungen rund 40% [32].

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die KEV mit verspäteter Pubertät zu den sekundären Kleinwuchsformen zählt. Sie ist somit als Folgeerscheinung der verzögerten körperlichen Entwicklung zu betrachten. Die Aussage beruht auf der Feststellung, dass die Plasma-Konzentrationen der Geschlechtshormone und der Gonadotropine für das chronologische Alter zu niedrig sind, jedoch in Relation zum Knochenalter als normal zu betrachten sind [55].

Die Endgröße von Patienten mit KEV liegt im Durchschnitt 1,85 Standardabweichungen unterhalb des Durchschnitts gesunder Erwachsener [55]. Diese Endgröße unterscheidet sich nicht signifikant von der im Kindes- und Jugendalter vorhergesagten Endgröße. Es gibt allerdings Unterschiede bezüglich des Erreichens der Zielgröße. Bei Jungen beträgt die mittlere Differenz 6,5 cm [74]. Für Mädchen ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug auf ihre Endgröße und vorhergesagte Endgröße. Es wird aber in Übereinstimmung mit den Jungen ein bedeutsamer Unterschied zwischen Endgröße und Zielgröße festgestellt. Dieser liegt durchschnittlich bei 4,1 cm [75].

Väter berichten häufig von einem ähnlichen Entwicklungsmuster mit verzögertem Wachstum und verspäteter Pubertät. KEV-Patienten folgen normalerweise einem familiären Wachstumsmuster. Die Wachstumsverzögerung an sich wird durch verschiedene Gene beider Eltern vererbt. Für gewöhnlich tritt die KEV bei Jungen und nur vereinzelt bei Mädchen auf [66].

Für die Diagnose ergibt sich ein charakteristisches Muster. So kann die KEV bereits Jahre vor der Pubertät festgestellt werden. Gestützt wird die Diagnose auf die Familienanamnese und auf ein kennzeichnendes Muster auxiologischer und endokrinologischer Daten. Oft findet sich ein Elternteil, der in seiner Jugend unter ähnlichen Symptomen litt. Einige Autoren gehen in bis zu 90% der Fälle von einer familiären Belastung aus, die entweder bei einem oder bei beiden Elternteilen zu finden ist [71]. Das wesentliche diagnostische Kriterium der KEV ist die verzögerte biologische Entwicklung, die durch das Knochenalter widerspiegelt wird. Bereits vor der Pubertät beträgt der Rückstand des Knochenalters auf das chronologische Alter circa 1,5 Jahre. Mit dem Beginn der Geschlechtsreife kann das Knochenalter des Betroffenen um mehr als zwei Jahre retardiert sein.

Die Maxima können bis zu vier Jahre betragen. Das Knochenalter entspricht dem Längenalter, die Wachstumsgeschwindigkeit liegt für das Knochenalter, nicht jedoch für das chronologische Alter, im Normbereich [2].

Die KEV geht zusätzlich häufig mit einer verminderten Knochendichte einher. In Studien konnte belegt werden, dass die betroffenen Kinder sowohl eine signifikante Verminderung der Knochendichte des Radius und der Wirbelkörper [76, 77], als auch des Schenkelhalses [78] aufweisen. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass andere periphere Knochen eine ebenfalls verringerte Knochendichte aufweisen [77]. Da das Risiko, Frakturen zu erleiden, einen Zusammenhang zur Knochendichte aufweist, könnte man annehmen, dass Patienten mit KEV ein im Alter erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen tragen [76]. Diese Vermutung konnte bisher in Untersuchungen nicht belegt werden. Im Rahmen der Odontogenese lässt sich bei KEV außerdem ein vermindertes Zahnalter nachweisen [59].

Als ein weiteres wichtiges Zeichen für das Vorliegen einer KEV propagieren Albanese und Stanhope die Sitzhöhe der Kinder [79]. In einer retrospektiven Studie beschreiben sie Beobachtungen zu den Körperproportionen bei Kindern mit KEV. Selbst bei erwachsenen Patienten, die in ihrer Jugend an KEV litten, konnte man diese relative Disproportion der Sitzhöhe noch beobachten. Dies hänge, so Albanese und Stanhope, sicherlich mit der verminderten Knochendichte der Wirbelkörper zusammen, die auch Finkelstein [76] beschreibt. Das Erkennen einer verminderten Sitzhöhe gilt als wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer KEV, so dass ein Nichtvorhandensein dieses Sachverhaltes wohl eher auf eine andere Diagnose hindeute [79].

Die KEV gilt zusammengefasst betrachtet als genetisch bedingte Variante des normalen Entwicklungsmusters [2]. Die Art der Vererbung und der Grad des genetischen Einflusses sind unklar. Aktuellere Studien deuten darauf hin, dass multiple Gene mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Einfluss den Phänotyp KEV mitbedingen. Einige Gene scheinen einen größeren Einfluss zu haben. Deren Durchschlagen wird von umweltbedingten und genetischen Einflüssen gesteuert [13].

1.5.3 Idiopathischer Minderwuchs

Der Idiopathische Minderwuchs gilt als eine monosymptomatische, auxiologische Extremvariante des Körperwachstums. Diese Form wird als ein heterogener Zustand von Kleinwüchsen beschrieben, für die es keine gegenwärtig bekannte Ursache gibt. Charakteristisch ist eine Körpergröße unterhalb des dritten Perzentils für das chronologische Alter. Eine den Kleinwuchs verursachende Krankheit oder chronische Erkrankung muss ausgeschlossen worden sein. Das Gewicht und die Körpergröße bei der Geburt und die Körperproportionen sind bei diesen Patienten normal. Es sollte eine regelrechte Nahrungsaufnahme möglich sein und es sollten keine psychiatrischen oder emotionalen Störungen vorliegen. Das Wachstumshormon (GH) im Serum oder Plasma sollte über 10 ng/ml in einem standardisierten Test betragen [58].

Die Diagnose wird größtenteils per Ausschluss von bekannten Ursachen gestellt. Kinder und Jugendliche, die in Bezug auf das Knochenalter zu klein oder minderwüchsig sind, sollten erst nach genauer differenzialdiagnostischer Diskussion und gezielten Untersuchungen zu dieser Extremvariante gezählt werden. Klinisch-deskriptiv handelt es sich um einen primordialen Minderwuchs ohne Syndromcharakter oder man spricht von idiopathic short stature (ISS). Diese Kinder und Jugendlichen lassen sich von solchen mit Minderwuchsformen abgrenzen, bei denen das Mindermaß Teil einer pathophysiologisch definierten, syndromhaften Entität ist [2].

1.6 Therapie der Wachstumsstörungen

1.6.1 Therapie der KEV

Die Art der Therapie und ihr jeweiliger Beginn sollten sich nach der Ätiopathogenese richten. Die klinischen und psychosozialen Auswirkungen für den Betroffenen müssen berücksichtigt werden. Auf Grund der Häufigkeit, der „gutartigen“ klinischen Ausprägung sowie der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten die Elterngröße erreicht, betrachten viele Autoren die KEV als eine Extremform der normalen geschlechtlichen Reifeentwicklung (Normvariante). In den letzten Jahren wurde allerdings die „Gutartig-

keit“ der KEV zunehmend angezweifelt. Die bekannten negativen, psychosozialen Auswirkungen einer verspäteten Pubertät und einer niedrigen Körpergröße auf den Betroffenen wie z. B. Depression, niedriges Selbstbewusstsein, schlechte schulische Leistungen sowie ein gesteigertes Aggressionsverhalten gegenüber Gleichaltrigen sind häufig zu beobachten, besonders in ausgeprägten Fällen der KEV [36]. Darüber hinaus erreichen nicht alle Patienten die entsprechende elterliche Zielgröße [74]. Das Ziel einer medikamentösen Therapie ist es, bleibende Beeinträchtigungen der Körperproportionen, verursacht durch einen extrem verzögerten Beginn der Pubertät, zu verhindern. Überdies wird eine Normalisierung der Knochendichte angestrebt, um einer eventuell erhöhten Frakturgefährdung im Alter vorzubeugen. Auch sollen psychosoziale Probleme, die aus einer verminderten Körpergröße und einer verzögerten Pubertätsentwicklung resultieren können, bei diesen Betroffenen vermieden oder gelindert werden [80].

In den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden diese Patienten mit anabolen Steroiden und Sexualsteroiden in hohen Dosen und über lange Zeiträume hinweg behandelt. Zusätzlich zu ihrer Hepatotoxizität und der Eigenschaft, die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zu blockieren, bewirken hoch dosierte Steroide eine ungenügende und fehlerhafte Knochenreifung und führen zu einer geringeren Endgröße. Dies bedingte in den Folgejahrzehnten eine eher zurückhaltende Anwendung dieser Therapieform. Erst in den letzten Jahren wird auf Grund der Entwicklung sicherer Therapiekonzepte eine zunehmende Häufigkeit der medikamentösen Therapie verzeichnet [36]. Zur Behandlung der KEV stehen mehrere Wirkstoffe und Anwendungskonzepte zur Verfügung.

1.6.1.1 Anabole Steroide

Zur Therapie bei der KEV werden u.a. anabole Steroide verwendet, die Abkömmlinge des Testosterons sind, aber eine verminderte virilisierende Eigenschaft zeigen und zu einer langsameren Knochenreifung führen (z. B. Methyltestosteron, Fluoxymesteron, Oxymetholon, Oxandrolon).

Als erfolgreiches und am besten untersuchtes Medikament erweist sich Oxandrolon, da es eine bevorzugte Verteilung von anabolen und androgenen Eigenschaften im Verhältnis 6:1 besitzt [55]. Die größte Einschränkung besteht in der möglichen Hepatotoxizität. Im Gegensatz zu Testosteron liegt der Vorteil in der oralen Applikation sowie des geringen bis gar nicht vorhandenen virilisierenden Effekts. Dies ist auch ein Grund, warum anabole Steroide vornehmlich bei präpubertären Jungen zur Beschleunigung des Wachstums eingesetzt werden. Als Mittel zur Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale sowie zur Beschleunigung der Pubertät sind sie nicht geeignet [36], [80].

Eine Anwendung sollte frühestens ab einem Knochenalter von acht bis neun Jahren erfolgen. Die Wirkung des Medikaments ist dosisabhängig hinsichtlich der für die Wachstumsprognose wichtigen Quotienten aus Längenalter vs. Knochenalter, bzw. Steigerung der Wachstumsrate vs. Knochenalterungsprozess. Da die Wirkung breit streut, kann im Einzelfall ein positiver Momentaneffekt auf Kosten der Endlängenerwartung erzeugt werden [55]. Die Therapie ist mit Beginn der endogenen Pubertät zu beenden [2]. Der Effekt der Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit verschwindet, sobald die Therapie beendet wird. Zur Behandlung der KEV werden Dosen von 1,25-2,5 mg/Tag oral verabreicht [36].

1.6.1.2 Sexualsteroid

Die einfachste Art, bei Jungen das Wachstum und die Entwicklung von sekundären Geschlechtsmerkmalen zu beschleunigen, ist die kurzzeitige Gabe von Testosteron oder Östrogen. Der genaue Wirkmechanismus zur Beschleunigung der Pubertät ist allerdings nicht bekannt [36].

Die zeitlich limitierte Gabe von Sexualsteroiden sollte nicht vor einem Knochenalter von 10 Jahren bei Mädchen (Östrogen) und 11,5 Jahren bei Jungen (Testosteron) erfolgen [47]. Andere Autoren empfehlen, die Therapie bei Jungen und Mädchen frühestens

ab einem Knochenalter von 12 Jahren sowie einem chronologischen Alter von 14 Jahren zu beginnen. Die Behandlungsdauer sollte in Zyklen von circa drei bis sechs Monaten bis zum Einsetzen der Pubertät erfolgen. Zur Behandlung der KEV werden orale Dosen von 20-40 mg/Tag verabreicht [36].

Da bereits geringe Dosen eine systemische Wirkung haben, besteht die Gefahr einer Unstimmigkeit des Verhältnisses von Wachstumsrate und Knochenreifungsprozess [47]. Darüber hinaus darf nicht vergessen werden, dass eine Therapie mit Sexualsteroiden, kurzzeitig angewandt, nur das Wachstum und die Geschlechtsreife des Heranwachsenden beschleunigen kann, nicht aber zu einer Erhöhung der Endlänge führt [66]. Im Gegenteil kann eine falsche Dosierung auch zu einer verringerten Endgröße führen. Diese resultiert aus einem frühzeitigen Epiphysenschluss, wenn durch die Sexualsteroiden die Knochenreifung zu stark beschleunigt wird. Bei Jungen, die älter als 14 Jahre sind, konnte eine Endlängeneinschränkung bei kritischer Anwendung von Testosteron ausgeschlossen werden. Zusätzlich bringt eine Therapie mit Testosteron bei Jungen den Vorteil, dass die Einleitung der Pubertät beschleunigt wird. Aus einer verspäteten Pubertät möglicherweise resultierende psychosoziale Probleme wie z. B. Verhaltensauffälligkeiten, schlechte Schulleistungen und ein geringes Selbstbewusstsein [74] können schon durch eine Therapie mit einer Dauer von weniger als zwei Monaten günstig beeinflusst werden [80]. Der Testosteronbehandlung wird deshalb letztendlich die Fähigkeit zugeschrieben, zu einer Minderung der psychologischen Probleme des Patienten, welche aus einer verspäteten Pubertätsentwicklung resultieren können, zu führen [66]. Es besteht die Möglichkeit einer oralen sowie transdermalen Testosteron Applikation, alternativ ist eine intramuskuläre Verabreichung möglich.

1.6.1.3 Wachstumshormon

Bei Befunden, die für eine neurosekretorische Dysfunktion sprechen, ist eine Wachstumshormonbehandlung indiziert [2]. Abgesehen davon vermag eine Substitution von rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) bei Kindern mit KEV die Wachstumsgeschwindigkeit zu normalisieren. Die Endgröße lässt sich hierdurch jedoch nicht verändern [55].

Kurzzeitige Behandlungen mit physiologischen Dosen von rhGH können bei Patienten mit einer stark verminderten Wachstumsrate oder verminderter Wachstumshormonsekretion angewendet werden. Dies sollte erfolgen, bevor begonnen wird, die Pubertät mit Sexualsteroiden auszulösen.

Auf diesem Gebiet fehlen weitere kontrollierte Studien, die diese Form der Therapie bei Patienten mit KEV genauer erforschen. Gegenwärtig wird eine Therapie mit rhGH bei Patienten mit KEV in der Regel nicht indiziert [80], dies unter anderem auch, da die Therapie mit enormen Kosten verbunden ist. Eine zeitweilige Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit zur Angleichung der Körperhöhen in Bezug auf gesunde gleichaltrige Kinder kann ebenso effektiv mit Sexualsteroiden erreicht werden [55].

1.6.1.4 Fazit zur Therapie der KEV

Abschließend lässt sich festhalten, dass für die Mehrzahl der KEV-Fälle die genaue Aufklärung der Patienten und Eltern über das Krankheitsbild die einzige notwendige Therapie darstellt. Es ist entscheidend, auf die große Variabilität des Beginns der Pubertät, sowie auf die hohe Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer normalen Körpergröße einzugehen. Begleitet werden sollte dies von regelmäßigen klinischen Untersuchungen sowie nötigenfalls von psychologischer Betreuung. Es sollten nur Fälle therapiert werden, bei denen die Entwicklung stark verzögert ist sowie unerwünschte psychologische und soziale Auswirkungen bestehen. Im Rahmen von Hormontherapien sind zusätzliche Untersuchungen der Knochenreifung notwendig, um jeglichen negativen Effekt auf das Längenwachstum frühzeitig zu erkennen [36].

1.6.2 Therapie des ISS

Langzeitbehandlungen mit rekombinantem humanen Wachstumshormon (rhGH) können bei Patienten mit ISS zu einer gesteigerten Endgröße führen. Das Ausmaß und die Vorhersehbarkeit dieses Effektes bleiben jedoch ungewiss. Es gibt nur wenige Studien, die den Effekt einer rhGH-Therapie bei Patienten mit ISS untersucht haben. Eine Metaanalyse ermittelte einen durchschnittlichen Zuwachs der Endgröße von circa einem Zentimeter pro Behandlungsjahr [81]. Die Behandlungskosten für jeden Zentimeter zusätzlicher Körpergröße belaufen sich pro Patient auf ca. \$35.000 [82], [81].

1990 wurde erstmals die Therapie mit rhGH bei Kindern ohne bekannten Wachstumshormonmangel zugelassen. Im Jahre 2003 wurde die rhGH Therapie für die Diagnose ISS von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die Zulassung gilt für Patienten mit einer Körpergröße $< 2,25$ Standardabweichungen unterhalb des Durchschnitts oder weniger als das 1,2. Perzentil für Alter und Geschlecht, sowie einer errechneten Endgröße unter 160 cm für Männer oder 150 cm für Frauen, ohne bekannten Wachstumshormonmangel oder andere Ursachen.

Die Risiken einer Wachstumshormontherapie gelten als relativ gering. Untersuchungen der letzten 20 Jahre zeigen in seltenen Fällen das Auftreten eines Diabetes mellitus durch eine Beeinträchtigung der Insulinsensitivität, Skoliose, Akromegalie, Pankreatitis, Reduktion des Hodenvolumens sowie die Ausprägung einer Gynäkomastie. Vermutungen über ein vermehrtes Vorkommen von Malignomen und Leukämien haben sich nicht bestätigt [82]. Sollten jedoch in Zukunft größere Patientenkollektive mit höheren Dosen rhGH behandelt werden, sind seltenere und möglicherweise ernstere Nebenwirkungen wahrscheinlich [83].

2 Fragestellung

In dieser retrospektiven Studie werteten wir Krankendaten von 304 Jungen und Mädchen sowie deren Eltern aus, die sich in den Jahren 2000 bis 2002 in der endokrinologischen Ambulanz der Justus-Liebig-Universitätskinderklinik Gießen wegen Kleinwuchses vorgestellt hatten. Aus diesem Kollektiv wurden nur Kleinwüchse in die Studie aufgenommen, die keinen krankheitsbedingten Kleinwuchs aufwiesen. Bei den Patienten handelt es sich um kleinwüchsige Kinder ohne bekannte Krankheitsursache mit den klinisch gestellten Diagnosen Idiopathischer Kleinwuchs (ISS), Familiärer Kleinwuchs (FSS) und Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV).

Anhand der in der Einleitung dargelegten empirischen Befunde und den erhobenen anthropologischen Parametern der Patienten und deren Eltern leiteten wir unterschiedliche Hypothesen ab, die anschließend überprüft wurden. Dabei interessierten uns die Verteilung der elterlichen Körpergrößen sowie Hinweise auf einen möglichen verspäteten Pubertätsbeginn bei Vater und Mutter der Patienten. Darüber hinaus verglichen wir die Körpergrößen sowie BMI-Werte der Patienten in unterschiedlichen Zeiträumen miteinander und untersuchten mögliche Zusammenhänge. Alters- und Geschlechtsunterschiede sowie Beeinträchtigungen des Essverhaltens der Kinder stellen ebenfalls wichtige Untersuchungsschwerpunkte dieser Studie dar.

Anhand des untersuchten Patientenkollektivs soll festgestellt werden, inwieweit sich die in der Literatur als eigenständig beschriebenen Krankheitsbilder ISS, FSS und KEV voneinander unterscheiden und wo Gemeinsamkeiten zwischen diesen Krankheitsbildern zu finden sind. Auf Grund des auf diesem Gebiet besonders starken Forschungsaufkommens wird auf die Diagnose KEV an einigen Stellen der vorliegenden Untersuchung ein verstärktes Augenmerk gelegt.

Wir vermuten, dass die Definitionen der Krankheitsbilder Extremwerte eines möglichen Kontinuums repräsentieren. Die Vermutung basiert auf der Tatsache, dass in der Literatur zum Teil uneinheitliche Definitionen der einzelnen Diagnosen mit sehr uneinheitlichen Kriterien auftauchen. Insbesondere die Knochenalterretardierung und Zielgröße

der Kinder, ein möglicher verzögerter Pubertätsbeginn der Eltern sowie deren Körpergröße scheinen keine streng auf das jeweilige Krankheitsbild bezogenen Kriterien zu sein, sondern könnten sich ebenso in den anderen Diagnosen wiederfinden. Die von uns untersuchten Krankheitsentitäten gelten als Normvarianten des Wachstums unterhalb des dritten Perzentils ohne potenziellen Krankheitswert. Wir vermuten, dass diese homogene Gruppe von Kleinwüchsen durch eine rein klinische Unterscheidung, basierend auf festgelegten Grenzwerten, künstlich in die einzelnen Diagnosen unterteilt wird. Diese klinische Kategorisierung in die Diagnosen ISS, FSS und KEV könnte die Suche nach einer möglichen Ursache dieser Wachstumsstörungen erschweren.

Die vorliegende Studie dient als Voruntersuchung für eine genomweite Kopplungsanalyse zur Identifizierung von Genen und Genvarianten, die für das Wachstum und die körperliche Entwicklung bei Patienten mit ISS, FSS und KEV relevant sind. Die Erforschung möglicher genetischer Ursachen könnte somit ein besseres Verständnis der pathogenetischen Grundlagen dieser Krankheitsbilder liefern und besitzt einen hohen Stellenwert in der Entwicklung von Therapien dieser Krankheiten.

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

3.1.1 Probanden

Im Rahmen dieser retrospektiven Querschnittsuntersuchung wurden die Krankenblätter von 304 Kindern (122 weiblich und 182 männlich) ausgewertet, die sich in den Jahren 2000 bis 2002 in der Endokrinologischen Ambulanz der Justus-Liebig-Universitätskinderklinik Gießen wegen Kleinwuchses vorgestellt hatten. Es handelte sich bei diesen Patienten nicht immer um eine Erstvorstellung, da sich einige der Kinder schon seit mehreren Jahren in einer entsprechenden Therapie befanden. Aus diesem Grund dient als Kriterium zum Einschluss die einmalige Vorstellung während dieser Zeit. Bei einigen Patienten, die sich schon länger in Behandlung befanden, wurden Daten über mehrere Zeiträume hinweg erfasst. Somit ließ sich neben den Daten der ersten und der aktuellsten Vorstellung in der Klinik bei manchen Patienten ein weiterer Datensatz zwischen diesen beiden Vorstellungszeitpunkten generieren. Als Basisdatensatz dienten bei unseren statistischen Analysen die erhobenen Befunde der Erstvorstellung.

3.1.2 Diagnosespektrum

- Idiopathischer Kleinwuchs (engl. idiopathic short stature, ISS)
- Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)
- Familiärer Kleinwuchs (engl. familial short stature, FSS)
- Connatale Hypothyreose
- Autoimmun-Hyperthyreose
- Autoimmun-Thyreoiditis
- Schilddrüsen Zyste
- Primäre isolierte Enuresis nocturna
- Pubertas Tarda

- Prader-Willi-Syndrom
- Noonan-Syndrom
- Dystrophie
- Ulrich-Turner-Syndrom
- Partielle Hypophyseninsuffizienz
- Wachstumshormonmangel
- Hypochondroplasie
- Aarskog-Syndrom
- Zöliakie
- Hypogonadotroper Hypogonadismus
- Struma Diffusa
- Alkoholembryopathie

3.1.3 Erhobene Daten bei Erstvorstellung

- Geschlecht
- Geburtsmonat
- Geburtsjahr
- Chronologisches Alter (CA)
- Untersuchungsmonat
- Untersuchungsjahr
- Knochenalter (BA) (Die Bestimmung des Knochenalters (BA) erfolgte nach der Methode von Greulich und Pyle [48])
- Körperhöhe, in Zentimeter
- Körpergewicht, in Kilogramm
- Hauptdiagnose, s. oben
- Laborvermerk (Wachstumsfaktorenbestimmung, etc.): gemacht oder nicht
- Vermerk über das Essverhalten (Beispiele aus Arztbriefen: Der Patient ist ein guter Esser bzw. schlechter Esser, oder er ist ein wählerischer Esser, d. h. es gibt Zeiten in denen der Patient viel und gut isst und Zeiten in denen er wenig ist).

3.1.4 Erhobene Daten der aktuellsten Untersuchung

Diese Daten wurden bei Patienten erhoben, die sich im Untersuchungszeitraum mehrmals vorstellten.

- Chronologisches Alter (CA)
- Untersuchungsmonat
- Untersuchungsjahr
- Knochenalter (BA)
- Körperhöhe
- Körpergewicht
- Hauptdiagnose, s. oben

3.1.5 Angaben über die Eltern

Die Angaben der Eltern zu ihrer Körpergröße basieren zu einem Großteil auf mündlichen Aussagen, nicht auf gemessenen Werten. Hinweise für einen möglichen verspäteten Pubertätseintritt des Vaters sowie auf ein verzögertes Menarchealter der Mutter basieren ebenfalls auf mündlichen Aussagen.

- Körperhöhe des Vaters
- Hinweis auf einen verspäteten Pubertätseintritt des Vaters (Anamnesefragen: Gab es einen späten Wachstumsschub? Rasuralter? Stimmbruch? Als Kind beim Arzt vorstellig gewesen, wegen zu geringer Körpergröße? Eventuelle Therapie mit Spritzen erhalten? Auf Fotos immer der Kleinste gewesen? In der Schule „gehänselt“ worden, wegen zu niedriger Körpergröße? Etc.)
- Körperhöhe der Mutter
- Menarchealter der Mutter
- Durchschnittliche Elterngrößen (Midparental height):
(väterliche Körpergröße [cm] + mütterliche Körpergröße [cm]) / 2

Da in der Literatur keine Angaben über durchschnittliche Elterngrößen zu finden sind, definierten wir diesen Bereich eigenhändig. Als Bereich normaler elterlicher Größen gilt für diese Untersuchung eine gemeinsame Körpergröße von 168 cm bis 185 cm mit einem Mittelwert von 176 cm.

3.1.6 Aus den erhobenen Daten berechnete Werte

Für jeden Patienten wurden aus den erhobenen Daten folgende Werte berechnet:

- BMI (Body Mass Index)
- BMI-Perzentile
- BMI-SDS
- Körpergewicht-Perzentile
- Körpergewicht-SDS
- Körperhöhen-Perzentile
- Körperhöhen-SDS

Die Berechnungen der Perzentile und Standardabweichungen (Standard-Deviation-Scores, SDS) erfolgten online über „MY BMI“ (www.mybmi.de), nach den Referenzwerten einer Stichprobe von über 34.000 deutschen Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-18 Jahren. Die Referenzdaten basieren auf den Körperhöhen- und Körpergewichtsdaten von 17.147 Jungen und 17.275 Mädchen [84].

3.1.7 Datenverschlüsselung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Daten der Patienten anonym erhoben, d. h. jedem Patienten wurde ein Verschlüsselungscode zugewiesen. Die kompletten Angaben über Namen und Geburtsdaten sowie Anschriften der Probanden werden im Klinikum Gießen verwahrt.

3.2 Eigentliche Stichprobe

3.2.1 Ausschlusskriterien

Für diese Studie werteten wir die Daten der Patienten aus, die folgende Ausschlusskriterien nicht erfüllten:

- Dysmorphien
- Dystrophien
- Systemische Erkrankungen
- Frühgeburtlichkeit
- Alkoholembryopathie
- Chromosomenstörungen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Hormonstörungen, inkl. Wachstumshormonmangel

Alle Patienten mit den Diagnosen ISS, KEV und FSS wurden in die Auswertung miteinbezogen. Insgesamt konnte so aus dem ursprünglichen Datensatz von 304 Patienten eine Stichprobe von 153 Jungen und Mädchen (100 Jungen, 53 Mädchen) generiert werden. Bei den selektierten Patienten handelt es sich um Kleinwüchsige / Minderwüchsige unklarer Genese. Sie beinhalten die ursprünglich klinisch gestellten Diagnosen ISS, KEV und FSS.

3.2.2 Artificielle Diagnosevergabe

Um eine einheitliche Diagnosevergabe für unsere Stichprobe aus 153 Patienten zu erzielen wurden die Kriterien hierfür neu festgelegt. Wir benutzten hierzu allgemein gültige Charakteristika (vgl. Tabelle 2), die zu einer der Diagnosen KEV, Familiärer Kleinwuchs und Idiopathischem Kleinwuchs führte. Diese Angaben konnten wir aus unserem jeweiligen Datensatz entnehmen.

Da es viele Patienten gibt, die sowohl Zeichen für eine KEV als auch eine durchschnittliche Elterngröße unterhalb des Schwellenwertes von 168 cm aufweisen, wurde zur besseren Abbildbarkeit eine neu entstandene Diagnosegruppe (KEV+Familiärer Kleinwuchs) mit aufgenommen.

Tabelle 2: Charakteristika der artifiziellen Diagnosevergabe

Definierte Diagnose	Anzahl	Charakteristika
ISS	n = 18	<ul style="list-style-type: none"> - Patient \leq 3. Körperhöhen-Perzentil - Knochenalter \leq 1 Jahr retardiert - Ø Elterngröße > Schwellenwert (168 cm)
KEV	n =54	<ul style="list-style-type: none"> - Patient \leq 3. Körperhöhen-Perzentil - Knochenalter \geq 1 Jahr retardiert - Ø Elterngröße > Schwellenwert (168 cm)
FSS	n =16	<ul style="list-style-type: none"> - Patient \leq 3. Körperhöhen-Perzentil - Knochenalter \leq 1 Jahr retardiert - Ø Elterngröße < Schwellenwert (168 cm)
KEV+FSS	n =65	<ul style="list-style-type: none"> - Patient \leq 3. Körperhöhen-Perzentil - Knochenalter \geq 1 Jahr retardiert - Elterngröße < Schwellenwert (168 cm)

Es ließen sich somit 153 Probanden separieren, auf die o.g. Kriterien zutreffen. Insgesamt 18 Patienten mit der Diagnose idiopathischer Kleinwuchs (ISS), 54 Patienten mit der Diagnose KEV, 16 Patienten mit Familiärem Kleinwuchs und 65 Patienten mit der neuen Diagnose KEV+Familiärem Kleinwuchs.

3.3 Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE) der Philipps Universität Marburg, unter der Leitung von Prof. H. Schäfer durchgeführt. Dabei wurde die Standardversion „SPSS für Windows“, Release 11.0.1. Copyright © 2003, der Firma SPSS Inc. (All rights reserved) verwendet. Die folgenden Fragen und Hypothesen wurden der Reihe nach untersucht und statistischen Tests unterzogen.

3.3.1 Körpergrößen der Eltern

3.3.1.1 Durchschnittliche Elterngröße

Frage: Ist die durchschnittliche Elterngröße von KEV-Kindern symmetrisch um 176 cm verteilt (Normalverteilung)?

Zur Untersuchung dieser Frage wurde ein Streudiagramm angefertigt, um die Verteilung der Eltern-Körperhöhe über alle vier Diagnosen (ISS, KEV, Familiärer Kleinwuchs und KEV+Familiärer Kleinwuchs) zu veranschaulichen. Die Körperhöhe der Eltern (Abszisse) wurde den einzelnen Diagnosen (Ordinate) gegenübergestellt.

3.3.1.2 Körpergrößen der Mütter

Frage: Wie verteilen sich die mütterlichen Körpergrößen auf die vier Diagnosegruppen?

Die grafische Darstellung im Box-Whisker-Plot (Boxplot) nach Tukey dient zum Vergleich mehrerer Verteilungen statistischer Daten. Der Boxplot fasst dabei verschiedene robuste Streuungs- und Lagemaße in einer Darstellung zusammen [85]. In diesem Fall werden die Körpergrößen der Mütter für jede einzelne Diagnosegruppe Kleinwuchs, KEV, Familiärer Kleinwuchs und KEV+Familiärer Kleinwuchs, miteinander verglichen.

Der jeweilige Kasten (Box) befindet sich zwischen dem 25. und 75. Perzentil und umschließt somit 50% der Werte (Interquartilsabstand, IQR). Der IQR ist ein Maß der Streuung der Daten, welches durch die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt wird. Auf den Schnurrhaaren (Whiskers) liegen ebenfalls 50% der Werte. Die Lage des Medians in dem Kasten gibt Aufschluss über die Symmetrie der jeweiligen Verteilung. Bei einer Normalverteilung befindet sich der den Median kennzeichnende Querstrich in der Mitte des Kastens und entspricht dem arithmetischen Mittel (Mittelwert). Ist dieser nicht exakt in der Mitte des Kastens gelegen, handelt es sich um eine schiefe Verteilung. Ungleich lange Whisker lassen auf Ausreißer schließen [86, 87].

Für nicht-normalverteilte Variablen werden zur statistischen Ermittlung von Gruppenunterschieden so genannte nichtparametrische Tests verwendet. Bei den hier eingesetzten nichtparametrischen Verfahren handelt es sich um den Kruskal-Wallis-Test und den Rangsummentest von Mann, Whitney und Wilcoxon (Mann-Whitney-U-Test). Bei diesen so genannten Rangsummenverfahren werden den einzelnen Messwerten Rangplätze zugeordnet, die als Grundlage für die Signifikanzprüfung dienen. Beim Kruskal-Wallis-Test wird mit Hilfe eines varianzanalytischen Verfahrens untersucht, ob sich die verschiedenen betrachteten Gruppen (hier meistens die Diagnosegruppen) in einem interessierenden Merkmal unterscheiden. Der Mann-Whitney-U-Test arbeitet auf ähnliche Art und Weise. Da die mütterliche Körpergröße in dieser Extremgruppe nicht normalverteilt ist, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet, um Unterschiede zwischen den vier Diagnosegruppen zu ermitteln. Zusätzlich wurden für jede Gruppe die Körperhöhenmediane berechnet. Um die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu lokalisieren, haben wir im Anschluss den Mann-Whitney-U-Test durchgeführt [86-88].

3.3.1.3 Körpergrößen der Väter

Frage: Wie verteilt sich die väterliche Körpergröße auf die vier Diagnosegruppen?

Die Körpergrößen der Väter werden für jede Diagnosegruppe ISS, KEV, Familiärer Kleinwuchs und KEV+Familiärer Kleinwuchs im Boxplot miteinander verglichen.

Da die väterlichen Körpergrößen in dieser Extremgruppe ebenfalls nicht normalverteilt sind, wurde analog zur Analyse der mütterlichen Körpergrößen der Kruskal-Wallis-Test angewendet, um eventuelle Unterschiede zwischen den vier Diagnosegruppen zu ermitteln. Des Weiteren wurden die Körperhöhenmediane für jede Gruppe berechnet. Um zu ermitteln zwischen welchen der vier Gruppen die größten Unterschiede bestehen, wurde der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt und Signifikanzen ermittelt.

3.3.2 Vergleich der Körperhöhen-SD-Werte

3.3.2.1 Vergleich bei Erstvorstellung

Frage: Gibt es bei den Körperhöhen-SD-Werten Unterschiede zwischen den vier Gruppen bei Erstvorstellung?

Die Körperhöhen-SD-Werte (Abszisse) wurden den einzelnen Diagnosen (Ordinate) in einem Streudiagramm gegenübergestellt. Die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz untersucht.

3.3.2.2 Vergleich der maximalen Körperhöhen-SD-Werte

Frage: In welcher Diagnosegruppe finden sich die kleinsten Patienten?

Es sollte untersucht werden, bei welcher Vorstellung, d. h. zu welchem Zeitpunkt (Erst-, Zwischen- oder aktuelle Vorstellung) die Patienten die größten Körperhöhen-SD-Werte (Abweichungen vom Mittelwert hin nach unten) aufweisen, d. h. wann sie am kleinsten sind. Hierzu wurden der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

3.3.3 Altersunterschiede

Frage: Welche Patientengruppe begibt sich früher in ärztliche Behandlung?

Die Altersverteilung wird in einem Histogramm mit Normalverteilungskurve für die Gesamtstichprobe dargestellt. Zusätzlich wurden vier Histogramme für die einzelnen Diagnosegruppen angefertigt sowie ein trendbereinigter Q-Q-Plot zur Darstellung der Abweichung von Normal. Zur Ermittlung eventueller Unterschiede zwischen den vier Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test Signifikanzberechnungen durchgeführt.

3.3.4 Vergleich des Alters bei Erstvorstellung mit dem Körperhöhen-SD-Wert

Frage: Kommen sehr kleine Kinder früher in die Sprechstunde?

Zur Untersuchung dieser Frage wird ein Streudiagramm angefertigt um die bivariate Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte und das Alter bei Erstvorstellung zu veranschaulichen. Als Variablen werden die Körperhöhen-SD-Werte (Ordinate) dem Alter bei Erstvorstellung (Abszisse) gegenübergestellt.

3.3.5 Geschlechtsunterschiede

Frage: Gibt es signifikante Geschlechtsunterschiede in der Zugehörigkeit zu den Diagnosegruppen?

Als unabhängige Variable dient das qualitative Merkmal Geschlecht in seiner dichotomen Ausprägung (männlich/weiblich). Die 153 Merkmalsträger teilen sich auf in 100 Jungen und 53 Mädchen. Zur Veranschaulichung der Geschlechterverteilung zwischen den vier Diagnosegruppen wurden ein Balkendiagramm und eine Kreuztabelle erstellt. Zur Untersuchung von Unterschieden der Merkmalsverteilungen zwischen den Gruppen wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Der Chi-Quadrat-Test untersucht die Frage, ob sich Anteilswerte von Merkmalsausprägungen (hier: die in Kreuztabelle aufgeführten Häufigkeiten pro Gruppe) in verschiedenen Gruppen unterscheiden. Ein signifikantes Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests deutet

auf unterschiedliche Verteilungen des Merkmals in den verschiedenen Gruppen hin. Wenn es für die verschiedenen Merkmalsausprägungen pro Gruppe (also in den einzelnen Zellen der Kreuztabelle) nur wenige Datenpunkte gibt, liefert der Exakte Test nach Fisher verlässlichere Ergebnisse als der Chi-Quadrat-Test.

Auch das Ergebnis des Exakten Tests sagt aus, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Merkmalsausprägung in den verschiedenen Gruppen unterschiedlich verteilt ist und dass die unterschiedlichen Verhältnisse der Merkmalsausprägungen zueinander nicht zufällig entstanden ist [88].

3.3.5.1 Vergleich Geschlecht und Körperhöhen-SD-Wert

Frage: Haben Mädchen im Gegensatz zu Jungen einen größeren Körperhöhen-SD-Wert?

Es wurde ein Streudiagramm zur Untersuchung dieser Frage angefertigt um die bivariate Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte zwischen den Geschlechtern zu veranschaulichen. Als Variablen wurden die Körperhöhen-SD-Werte (Ordinate) den Geschlechtern (Abszisse) gegenübergestellt. Die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz untersucht.

3.3.6 Verzögerte Pubertätsentwicklung der Eltern

Die Daten wurden getrennt nach Merkmalen für eine verspätete Pubertät seitens des Vaters und der Mutter untersucht.

3.3.6.1 Verspätete Pubertät bei den Vätern

Frage: Gibt es Hinweise für eine verspätete Pubertät bei den Vätern von KEV-Patienten?

Als abhängige Variable wurde das qualitative Merkmal „Hinweis für verspätete Pubertät“, in seiner dichotomen Ausprägung (ja/nein) untersucht. Die Angaben konnten 90 von 153 Krankenakten entnommen werden, dies entspricht 58,8 %. Bei 63 Akten fehlten diesbezügliche Angaben.

Zur Veranschaulichung dienen eine Kreuztabelle und ein Balkendiagramm. Zudem wurden der Chi-Quadrat Test nach Pearson und Fishers Exakter Test durchgeführt, um Verteilungseigenschaften bezüglich des Merkmals „Hinweis für verspätete Pubertätsentwicklung“ (Vater), zwischen den vier Gruppen zu herauszufinden.

3.3.6.2 Vergleich des Menarchealters der Mütter

Frage: Gibt es Hinweise für ein verspätetes Menarchealter bei den Müttern von KEV-Patienten?

Das Menarchealter konnte 140 der 153 Krankenakten entnommen werden, dies entspricht 91,5 %. Die Daten wurden in die vier Diagnosen aufgeteilt.

Zur Veranschaulichung der Verteilung des Merkmals „Menarchealter“ benutzen wir den Quantile-Quantile-Plot (Q-Q-Plot). Diese Darstellung erlaubt den visuellen Vergleich der Verteilungen zweier Variablen. Die Quantile beider Variablen, im vorliegenden Fall der gemessenen Körpergröße der Mutter und einer theoretischen, normalverteilten Variablen, werden im Q-Q-Plot gegeneinander abgetragen. Wenn die Koordinaten auf einer Diagonalen liegen, lässt dies auf die Normalverteilung der gemessenen Variable schließen [88].

Das Histogramm dient der grafischen Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung einer kategorialen Variablen. Auf der Abszisse sind die Kategoriengrenzen (Menarchealter) abgetragen. Die Höhe der Balken im Histogramm verdeutlicht die Anzahl der Mütter, die ihre Menarche zu dem jeweiligen Zeitpunkt hatten. Die Gesamtfläche der dargestellten Balken entspricht der Gesamtanzahl der Mütter mit Angabe zum Menarchealter. Die eingetragene Normalverteilungskurve erlaubt einen Eindruck, inwiefern die so angezeigte Verteilung der Normalverteilung entspricht [87].

Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse wird untersucht, ob zwischen verschiedenen Gruppen, im vorliegenden Fall den vier Diagnosegruppen, signifikante Unterschiede in einem interessierenden Merkmal (hier: Menarchealter) vorliegen. Das signifikante Ergebnis der Varianzanalyse sagt aber noch nicht aus, zwischen welchen der betrachteten Gruppen signifikante Unterschiede bestehen. Hierzu werden so genannte Post-Hoc-Tests durchgeführt, im vorliegenden Fall der Scheffé-Test und der Tukey-HSD-Test [86, 87].

3.3.7 Vergleich der BMI-SD-Werte

3.3.7.1 Unterschiede bei Erstvorstellung

Frage: Gibt es bei den BMI-SD-Werten Unterschiede zwischen den vier Diagnosegruppen?

Die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz untersucht.

3.3.7.2 Vergleich der maximalen BMI-SD-Werte

Frage: Haben KEV-Patienten einen niedrigeren BMI?

Mit dieser Frage wird mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Mann-Whitney-U-Test untersucht, bei welcher Vorstellung (Erst-, Zwischen- oder aktuelle Vorstellung) die Patienten die größten BMI-SD-Werte haben, d. h. wann sie das niedrigste Gewicht haben. Miteinander verglichen werden alle vier von uns untersuchten Diagnosegruppen.

3.3.7.3 Zusammenhänge zwischen Körperhöhe und BMI

Frage: Sind Kinder mit einem hohen BMI auch größer?

In einem Streudiagramm werden die Körperhöhen-SD-Werte bei Erstvorstellung, unabhängig der Diagnosegruppe, den BMI-Perzentilen gegenübergestellt. Dieses Diagramm vermittelt einen Eindruck über die Gesamtverteilung des Patientenkollektivs bzgl. o. g. Fragestellung.

3.3.8 Das Merkmal „Essverhalten“

Frage: Sind KEV-Patienten schlechte Esser?

Als Variable wurde das qualitative Merkmal „Essverhalten“ in seiner dichotomen Ausprägung (gut /schlecht) untersucht. Bei diesem Merkmal handelt es sich um eine mündliche Aussage, die nur bei 43 der insgesamt 153 Patienten (28,1 %) erhoben werden konnte. Zur übersichtlichen Darstellung der Verteilung „guter, bzw. schlechter Esser“, wurden ein Balkendiagramm sowie eine Kreuztabelle angefertigt. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Exakter-Test nach Fischer auf Signifikanz getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Unterschiede in der Verteilung der elterlichen Körpergrößen

Frage: Ist die durchschnittliche Elterngröße von KEV-Kindern symmetrisch um 176 cm verteilt (Normalverteilung)?

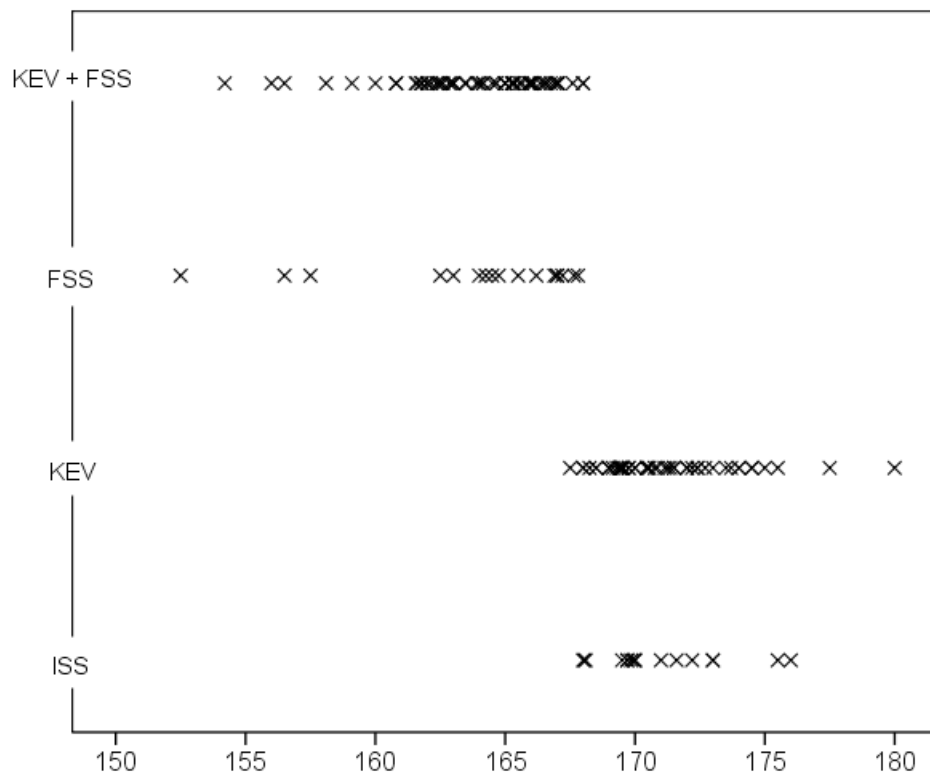


Abbildung 5: Streudiagramm der Verteilung der mittleren Elterngrößen für die einzelnen Diagnosegruppen. Kreuze symbolisieren die einzelnen Messwerte. Die Abszisse zeigt die Körperhöhen in cm.

Die durchschnittlichen mittleren Elterngrößen von **KEV**-Patienten sind nicht symmetrisch um 176 cm verteilt. Sie liegen jedoch im Normbereich, d. h. über 168 cm als unteren Grenzwert. Die Mehrzahl der Körpergrößen liegt in der Untersuchung knapp über der unteren Grenze von 168 cm.

Die durchschnittlichen Elterngrößen bei **FSS** sind unter 168 cm nahezu gleichmäßig verteilt. Allerdings finden sich drei Werte, die etwa zwischen 158 cm und 152 cm liegen. Der Hauptteil ist zwischen 162 cm und 168 cm auszumachen. Bei **KEV+FSS** liegt die durchschnittliche Elterngröße ebenfalls unter 168 cm. Die Mehrheit der Messwerte befindet sich zwischen 162 cm und 167 cm. Bei **ISS** liegen alle elterlichen Größen über 168 cm. Die Mehrheit liegt um 170 cm verteilt.

4.1.1 Unterschiede in der Verteilung der mütterlichen Körpergrößen

Frage: Wie verteilen sich die mütterlichen Körpergrößen auf die vier Diagnosegruppen?

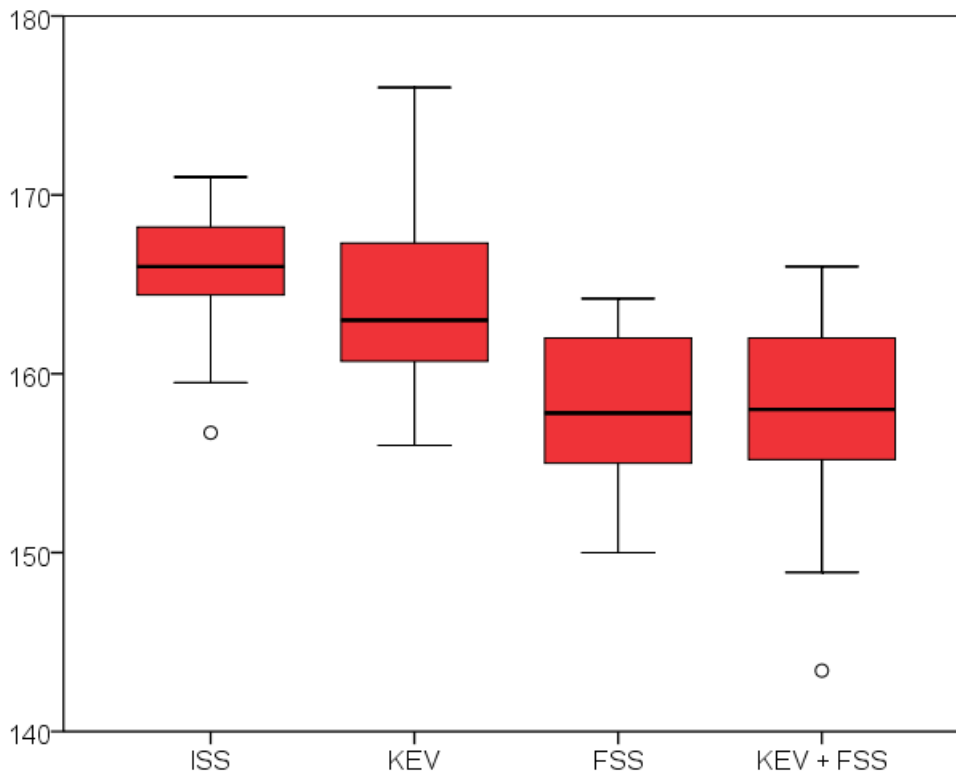


Abbildung 6: Verteilungsdiagramm (Boxplot) der mütterlichen Körpergrößen für die untersuchten Diagnosegruppen. Kreise symbolisieren Ausreißer. Die Ordinate trägt die Körperhöhen in cm.

Das Box- und Whiskerdiagramm zeigt die Verteilung der mütterlichen Körpergrößen in den einzelnen Diagnosegruppen. Die Körpergrößen der Mütter in der Gruppe **ISS** grenzen einen Bereich zwischen 156,7 cm und 171 cm ein. Aus der Grafik wird ersichtlich, dass 50% (gesamter Kasten) von ihnen eine Körpergröße zwischen 164 cm und 168 cm haben. Der Median liegt bei 166 cm. Auffallend ist, dass es sich nicht um eine symmetrische Verteilung handelt, da weder der Median noch die Whisker des Diagramms gleichmäßig angeordnet sind. Allerdings ist die Symmetrie nur geringfügig beeinträchtigt. Zusätzlich ist ein Ausreißer bei 156,7 cm auszumachen.

Die Gruppe **KEV** zeichnet sich durch einen großen Verteilungsbereich der Körperhöhen zwischen 156 cm und 176 cm aus. Der Bereich zwischen dem 1. und 3. Quartil erstreckt sich in der Stichprobe von 161 cm bis 167 cm und der Median befindet sich bei 163 cm. Es zeigt sich ebenfalls eine schiefe Verteilung mit einem größeren Anteil von Ausreißern im oberen Bereich des Diagramms. Dies ist deutlicher ausgeprägt als in der Gruppe **ISS**.

Mütter von Kindern mit der Diagnose **FSS** liegen mit ihrer Körpergröße deutlich unter den beiden erstgenannten. Der Verteilungsbereich erstreckt sich von 150 cm bis 164,2 cm. Das erste und dritte Quartil umschreiben einen Bereich von 155 cm bis 162 cm. Der Median in dieser Gruppe liegt bei 157,8 cm. Auch hier zeigt sich eine Asymmetrie in der Verteilung.

Die Diagnose **KEV+FSS**, liegt bei den mütterlichen Körpergrößen in etwa auf gleicher Höhe wie die Gruppe **FSS**. Der Verteilungsbereich der mütterlichen Körpergrößen erstreckt sich von 143,4 cm bis 166 cm. Das erste und dritte Quartil schließen, ebenso wie bei Familiärem Kleinwuchs, einen Bereich von 149 cm bis 162 cm ein. Der Median liegt ähnlich wie bei **FSS** bei 158 cm. Bei 143,4 cm befindet sich ein Ausreißer.

Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test sollen einen genauen, statistisch nachweisbaren Aufschluss über die genaue Körpergrößenverteilung der Mütter zwischen den Diagnosegruppen liefern. Dazu werden die Gruppenmerkmale anhand der Verteilung der Körperhöhenmediane untersucht. Tabelle 2 fasst die beschriebenen Verteilungskennwerte noch einmal zusammen.

Tabelle 3: Körpergrößen der Mütter für die einzelnen Diagnosegruppen

Diagnose	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
ISS	166,0	165,4	156,7	171,0
KEV	163,0	163,8	156,0	176,0
FSS	157,8	158,0	150,0	164,2
KEV + FSS	158,0	158,3	143,4	166,0

Nach Durchführung des Kruskal-Wallis Tests zur Beurteilung von messbaren Unterschieden zwischen den vier Gruppen ergibt sich ein p-Wert von 0,000. Es liegt ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Zur genauen Lokalisation der Unterschiede wird der Mann-Whitney Test angewandt. Dieser ergibt folgende Ergebnisse:

Tabelle 4: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die mütterliche Körpergröße

Diagnose	p-Werte			
	ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	---	0,122	0,000***	0,000***
KEV	---	---	0,000***	0,000***
FSS	---	---	---	0,846
KEV + FSS	---	---	---	---

* p < 0,05 (schwach signifikant) ** p < 0,01 (signifikant) *** p < 0,001 (hoch signifikant)

Diese Tests zeigen hochsignifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen ISS und FSS sowie zwischen ISS und KEV+FSS. Auch zwischen den Gruppen KEV und FSS als auch zwischen KEV und KEV+FSS ergeben sich hochsignifikante Ergebnisse.

4.1.2 Unterschiede in der Verteilung der väterlichen Körpergrößen

Frage: Wie verteilt sich die väterliche Körpergröße auf die vier Diagnosegruppen?

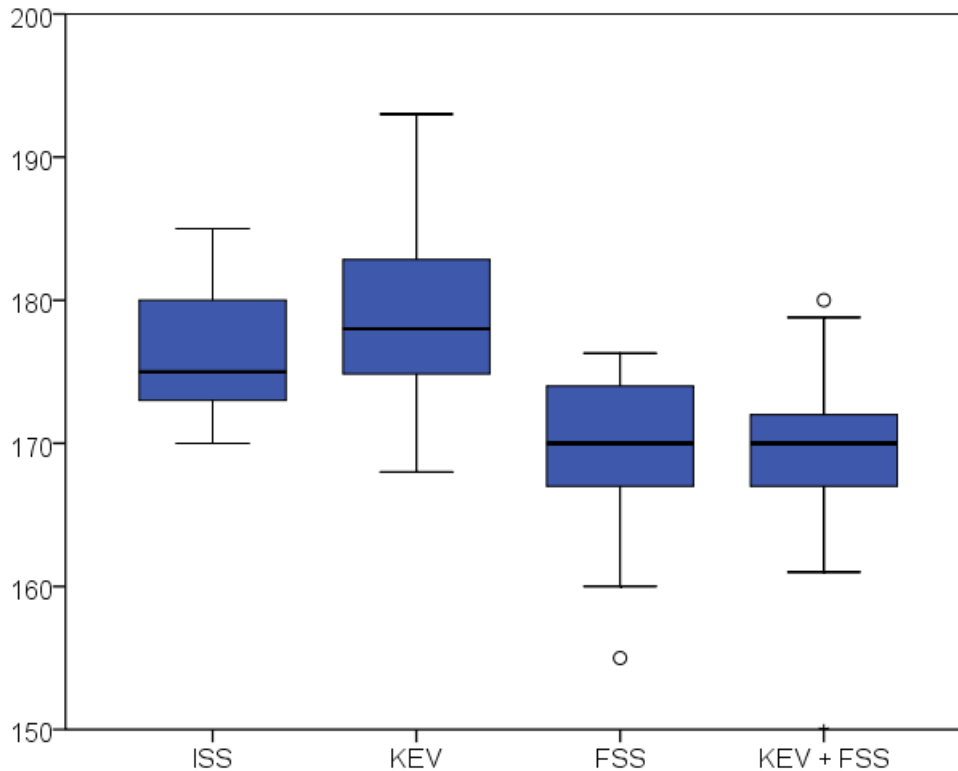


Abbildung 7: Boxplot der väterlichen Körpergrößen für die untersuchten Diagnosegruppen. Kreise symbolisieren Ausreißer. Die Ordinate trägt die Körperhöhen in cm.

Der Boxplot stellt die Verteilung der väterlichen Körpergrößen in den einzelnen Diagnosegruppen dar. Die Körpergrößen der Väter in der Gruppe **ISS** grenzen einen Bereich von 170 cm bis 185 cm ein. Aus der Grafik wird deutlich, dass 50% der Väter eine Körpergröße zwischen 173 cm und 180 cm aufweisen. Der Median liegt hier bei 175 cm. Auffallend ist eine nicht exakt symmetrische Verteilung, da weder der Median noch die Whisker des Diagramms gleichmäßig angeordnet sind.

In der Gruppe **KEV** zeigt sich ein größerer Verteilungsbereich der Körperhöhen von 168 cm bis 193 cm. Der Bereich zwischen dem ersten und dritten Quartil erstreckt sich

hierbei von 175 cm bis 183 cm und der Median liegt bei 178 cm. Es handelt sich ebenfalls um eine schiefe Verteilung mit einem höheren Anteil von Ausreißern im oberen Bereich des Diagramms. Dies ist deutlicher ausgeprägt als in der Gruppe ISS. Das Diagramm ist im Vergleich zu der Gruppe ISS nach oben verschoben. In dieser Fraktion versammeln sich die größten Väter der gesamten Stichprobe.

Väter von Kindern mit der Diagnose **FSS** liegen wie die Mütter deutlich unter den beiden erstgenannten. Der Verteilungsbereich der Körpergrößen erstreckt sich von 160 cm bis 176,3 cm. Das 1. und 3. Quartil umschreiben einen Bereich von 167 cm bis 174 cm. Der Median in dieser Population, liegt bei 170 cm. Auch hier zeigt sich eine schwache Asymmetrie zugunsten der kleineren Körpergrößen. Bei 155 cm befindet sich ein Ausreißer.

Der Verteilungsbereich der väterlichen Körpergrößen erstreckt sich in der Gruppe **KEV+FSS**, von 161 cm bis 179 cm. Das erste und dritte Quartil schließt einen Bereich von 166 cm bis 172 cm ein. Die untere Grenze ist identisch mit der vorangegangenen Gruppe. Der Median liegt wie auch schon bei der Gruppe FSS, bei 170 cm. Bei 180 cm befindet sich ein Ausreißer.

Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-Test sollen genauen Aufschluss über die Unterschiede der Körpergrößenverteilung zwischen den einzelnen Diagnosegruppen liefern. Dazu werden die Gruppenmerkmale anhand der Verteilung der Mediane für die Körperhöhen, untersucht. Tabelle 4 fasst die beschriebenen Verteilungskennwerte zusammen:

Tabelle 5: Körpergröße der Väter für die Diagnosegruppen

Diagnose	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
ISS	175,0	176,3	170,0	185,0
KEV	178,0	178,3	168,0	193,0
FSS	170,0	169,3	155,0	176,3
KEV + FSS	170,0	169,3	161,0	180,0

Der Kruskal-Wallis Tests zur Beurteilung von messbaren Unterschieden zwischen den vier Gruppen errechnet einen p-Wert von 0,000. Genau wie bei den Müttern liegt ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Diagnosen in der Gruppe der Väter vor. Zur genauen Lokalisation wird der Mann-Whitney-U-Test angeschlossen. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse:

Tabelle 6: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die väterlichen Körpergrößen

Diagnose	p-Werte			
	ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	---	0,187	0,001**	0,000***
KEV	---	---	0,000***	0,000***
FSS	---	---	---	0,470
KEV + FSS	---	---	---	---

* p < 0,05 (schwach signifikant) ** p < 0,01 (signifikant) *** p < 0,001 (hoch signifikant)

Die durchgeführten Untersuchungen ergeben einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ISS und FSS. Hochsignifikant ist der Unterschied zwischen ISS und KEV+FSS. Außerdem zeigen sich hohe Signifikanzen zwischen den Gruppen KEV und FSS, sowie zwischen KEV und KEV+FSS.

Insgesamt erkennt man, dass die Körpergrößen der Väter und Mütter nicht normalverteilt sind. Zwischen den einzelnen Diagnosegruppen sind hochsignifikante Unterschiede in der Verteilung der Körpergrößen bei Vätern und Müttern festgestellt worden.

4.2 Unterschiede in den Körperhöhen-SD-Werten der Patienten

4.2.1 Vergleich bei Erstvorstellung

Frage: Gibt es bei den Körperhöhen-SD-Werten Unterschiede zwischen den vier Gruppen bei Erstvorstellung?

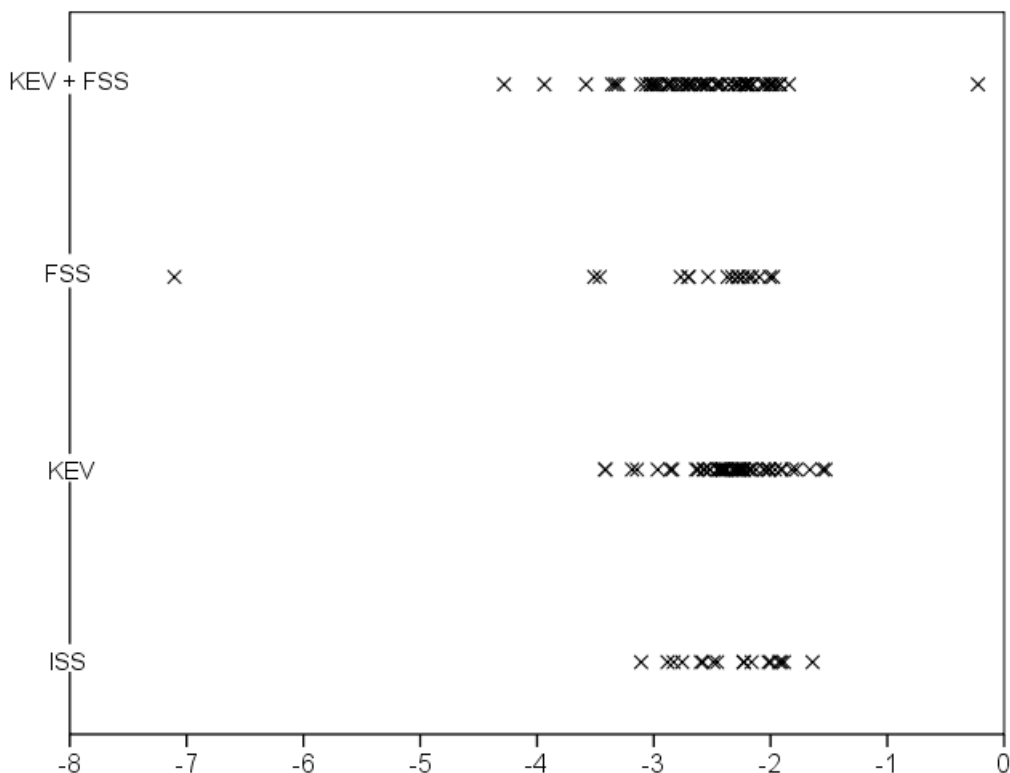


Abbildung 8: Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte für die einzelnen Diagnosegruppen bei Erstvorstellung. Kreuze symbolisieren die einzelnen Patienten. Die Abszisse trägt die SD-Werte.

Es soll nach Unterschieden der Körperhöhen-SD-Werte zwischen den vier Diagnosegruppen bei Erstvorstellung gesucht werden. Zur besseren Veranschaulichung wird ein Streudiagramm angefertigt.

Da die SD-Werte in dieser Extremgruppe nicht normalverteilt sind wird der Kruskal-Wallis- und im Anschluss der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Der Kruskal-Wallis-Test zeigt einen nicht signifikanten p-Wert von 0,051.

Analog zum Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests werden auch im Mann-Whitney-U-Test die meisten Einzelvergleiche nicht signifikant.

Tabelle 7: Körperhöhen-SD-Werte: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests bei Erstvorstellung

Diagnose	Anzahl	Median	p-Werte			
			ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	n = 18	-2,23	---	1,0	0,306	0,094
KEV	n = 54	-2,29	---	---	0,261	0,009**
FSS	n = 16	-2,33	---	---	---	0,635
KEV+FSS	n = 65	-2,55	---	---	---	---

* p < 0,05 (schwach signifikant) ** p < 0,01 (signifikant) *** p < 0,001 (hoch signifikant)

Nach den Berechnungen zeigt sich nur zwischen der Gruppe KEV und KEV+FSS ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,009$. Die Abweichung unter den Normalbereich ist bei KEV+FSS signifikant größer als in der reinen Gruppe KEV. Die Körperhöhen der restlichen Diagnosegruppen unterscheiden sich nicht deutlich voneinander.

4.2.2 Vergleich der maximalen Körperhöhen-SD-Werte

Frage: In welcher Diagnosegruppe finden sich die kleinsten Patienten?

Verglichen werden die jeweils größten (negativen) SD-Werte, bezogen auf die Körperhöhe. Der Zeitpunkt der Patientenvorstellung (Erst-, Zwischen- oder aktuelle Vorstellung) in der Klinik wird hierbei außer Acht gelassen, da nur herausgefunden werden soll, zwischen welchen Gruppen die größten Unterschiede liegen.

Der Kruskal-Wallis-Test ergibt einen p-Wert von 0,030. Es liegt somit ein signifikanter Unterschied bei den maximalen Körperhöhen-SD-Werten zwischen den vier Gruppen vor.

Tabelle 8: Maximale Körperhöhen-SD-Werte: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests

Diagnose	Anzahl	Median	p-Werte			
			ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	n = 18	-2,46	---	0,757	0,734	0,079
KEV	n = 54	-2,34	---	---	0,419	0,004**
FSS	n = 16	-2,37	---	---	---	0,391
KEV+FSS	n = 65	-2,68	---	---	---	---

* p < 0,05 (schwach signifikant) ** p < 0,01 (signifikant) *** p < 0,001 (hoch signifikant)

Beim Mann-Whitney-U-Test wird nur der Vergleich zwischen den Gruppen KEV und KEV + FSS signifikant (p = 0,004).

Die „kleineren“ Patienten befinden sich somit in der Gruppe KEV+FSS. Für den maximalen SD-Wert liegt also das gleiche Ergebnismuster vor wie für den Körperhöhen-SD-Wert bei Erstvorstellung.

4.3 Altersunterschiede

Frage: Welche Patientengruppe begibt sich früher in ärztliche Behandlung?

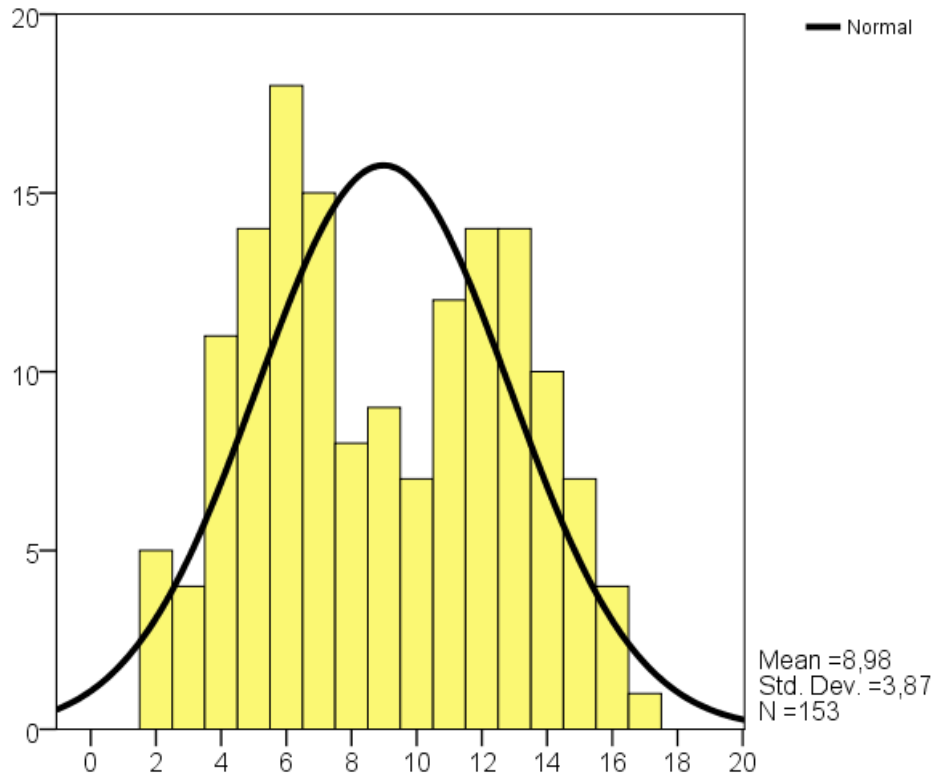


Abbildung 9: Normalverteilungsdigramm zum Alter bei Erstvorstellung für alle Diagnosegruppen. Die Ordinate zeigt die Anzahl der Patienten in den Altersgruppen an. Die Abszisse zeigt die Altersangaben in Jahren.

Altersmediane bei Erstvorstellung:

- ISS (17): 6,91.
- KEV (54): 9,54.
- FSS (17): 7,42.
- KEV+FSS (65): 8,33.

Das Normalverteilungsdiagramm für alle Diagnosegruppen zeigt zwei Altersgipfel. Der erste Gipfel befindet sich um das sechste Lebensjahr, der zweite Gipfel zwischen dem 12. und 13. Lebensjahr. Der Mittelwertwert liegt bei 8.98 Jahren.

Zur Veranschaulichung der Altersstrukturen innerhalb der Diagnosegruppen sind die einzelnen Normalverteilungsdiagramme in der folgenden Abbildung dargestellt.

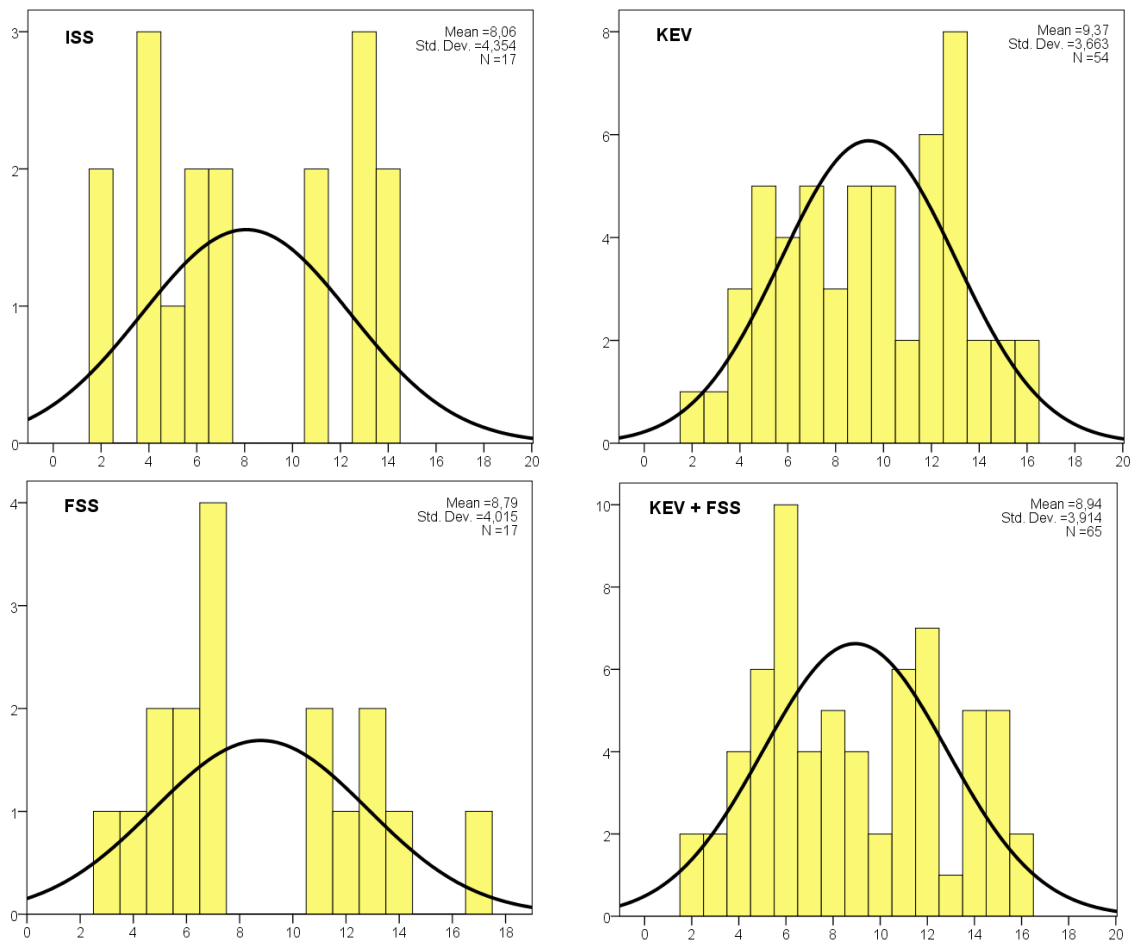


Abbildung 10: Altersverteilungen der Patienten mit ISS, KEV, FSS und KEV + FSS. Die Ordinate zeigt jeweils die Anzahl der Patienten an, die Abszisse zeigt jeweils die Altersangaben in Jahren.

Der Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung von Altersunterschieden zwischen den vier Gruppen zeigt kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,725$). Visuell deutet sich an, dass sich die Gruppen ISS am zeitigsten in ärztliche Behandlung begibt. Ein etwas höheres Alter bei Erstvorstellung zeigen die Patienten der Gruppen FSS und KEV+FSS.

Die beiden Verteilungen zeigen jeweils eine Altersspitze (7 und 6 Jahre). KEV-Patienten werden am spätesten in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig. Es lässt sich ein Altersgipfel um das elfte Lebensjahr ausmachen.

4.4 Alter bei Erstvorstellung und Körperhöhen-SD-Wert

Frage: Kommen sehr kleine Kinder früher in ärztliche Behandlung?

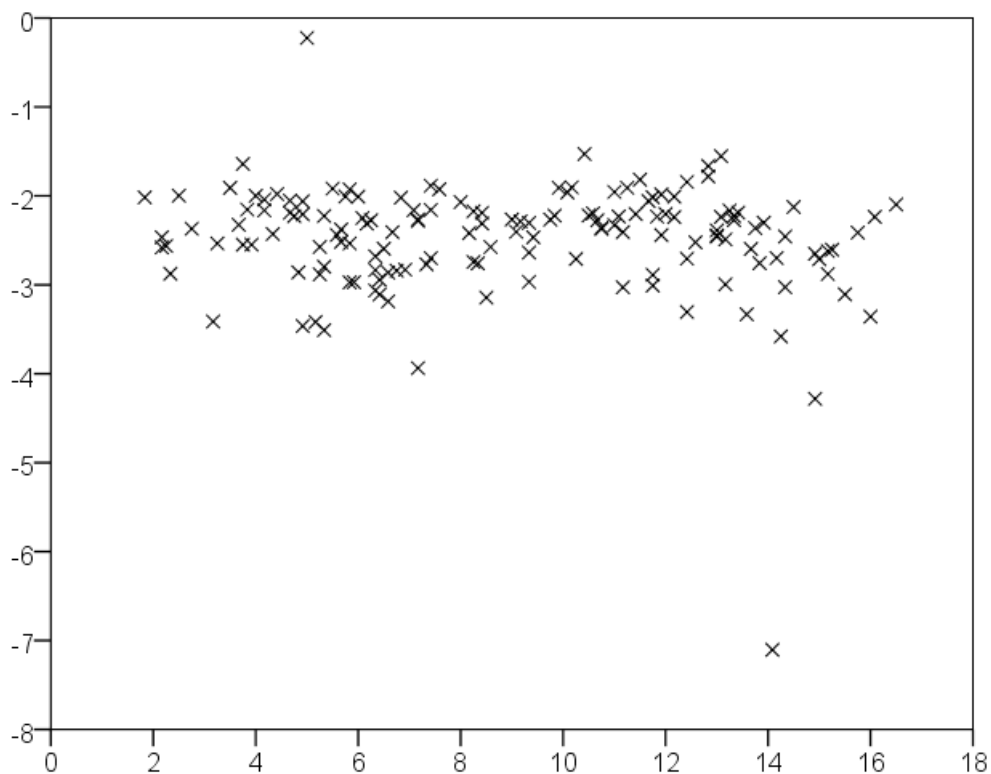


Abbildung 11: Streudiagramm zur Verteilung des Alters bei Erstvorstellung und der Körperhöhen-SD-Werte über alle Diagnosegruppen. Die Ordinate zeigt das Alter bei Erstvorstellung, die Abszisse zeigt die Körperhöhen-SD-Werte. Kreuze symbolisieren die einzelnen Patienten.

Hier zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Patienten innerhalb aller Altersklassen. Darüber hinaus wird eine Verteilung vornehmlich unterhalb der zweiten SDS ersichtlich. Es lässt sich nicht erkennen, ob kleinere Kinder früher in die Sprechstunde kommen.

4.5 Geschlechtsunterschiede

Frage: Gibt es signifikante Geschlechtsunterschiede in der Zugehörigkeit zu den Diagnosegruppen?

Die Stichprobe setzt sich insgesamt aus 100 Jungen und 53 Mädchen zusammen. Die Aufteilung nach den untersuchten Diagnosegruppen ergibt folgendes Bild:

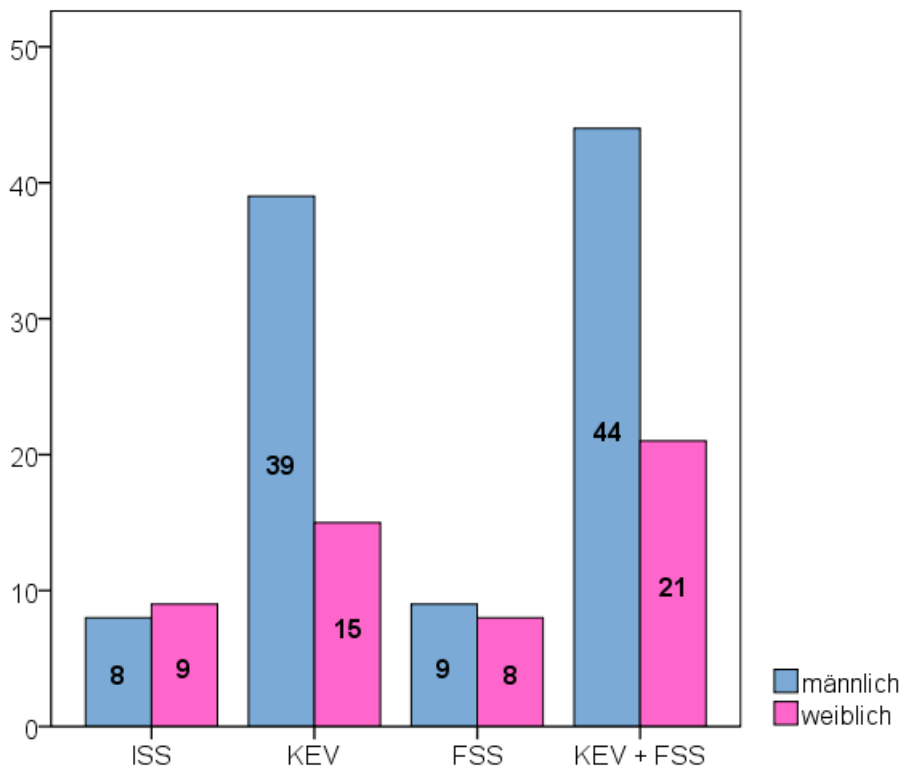


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Geschlechterverteilung innerhalb der Diagnosegruppen. Zahlenwerte geben die Anzahl der Patienten an.

Tabelle 9: Kreuztabelle zur Darstellung der Geschlechterverteilung

	Diagnose				Gesamt
	ISS	KEV	FSS	KEV+FSS	
Jungen	8	39	9	44	100
Mädchen	9	15	8	21	53
Gesamt	17	54	17	65	153

Es zeigt sich ein nahezu ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis von Jungen zu Mädchen in den Gruppen ISS (8:9) und FSS (9:8). Die Gruppen KEV und KEV+Familiärer Kleinwuchs zeigen eine deutliche Verschiebung zu Gunsten der männlichen Patienten (KEV: 39:15 und KEV+FSS: 44:21).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Fischers Exakter Test ergaben mit $p = 0,185$ und $p = 0,178$ keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung der Gruppen.

4.6 Geschlecht und Körperhöhen-SD-Werte

Frage: Haben Mädchen im Gegensatz zu Jungen einen größeren (negativen) Körperhöhen-SD-Wert?

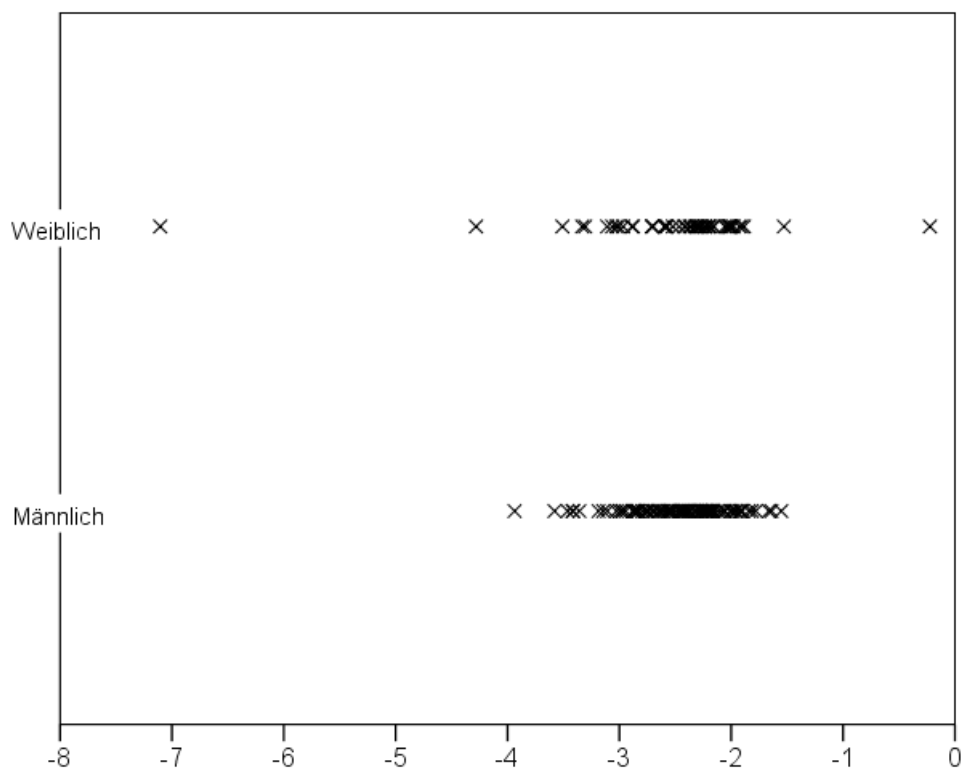


Abbildung 13: Streudiagramm der Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte für Jungen und Mädchen. Die Ordinate zeigt das Geschlecht, die Abszisse zeigt die Körperhöhen-SD-Werte. Kreuze symbolisieren die einzelnen Patienten.

Die beiden Körperhöhen-SD-Mediane liegen bei -2,4 (Jungen) und -2,31 (Mädchen). Der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Körperhöhen-SD-Werte gegen die Geschlechter errechnet keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,729$). Es kann weder rechnerisch noch grafisch ein Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Abweichung von der Altersgrößen-Norm festgestellt werden.

4.7 Hinweise für eine verspätete Pubertätsentwicklung bei den Eltern

Die Daten werden getrennt nach den Merkmalen „Hinweis für verspätete Pubertät“ seitens des Vaters und nach „Menarchealter“ bei den Müttern unserer Stichprobe untersucht.

4.7.1 Verspätete Pubertät der Väter

Frage: Gibt es Hinweise für eine verspätete Pubertät bei den Vätern von KEV-Patienten?

Die Angabe „Hinweis für verspätete Pubertät“ kann 90 von 153 Krankenakten (58%) entnommen werden. Bei 63 Patienten fehlte die Angabe hierzu.

Tabelle 10: Verspätete Pubertät der Väter für die Diagnosegruppen

	Diagnose				Gesamt
	ISS	KEV	FSS	KEV+FSS	
Hinweis auf verspätete Pubertät	6	29	3	27	65
Kein Hinweis auf verspätete Pubertät	4	9	2	10	25
Gesamt	10	38	5	37	90

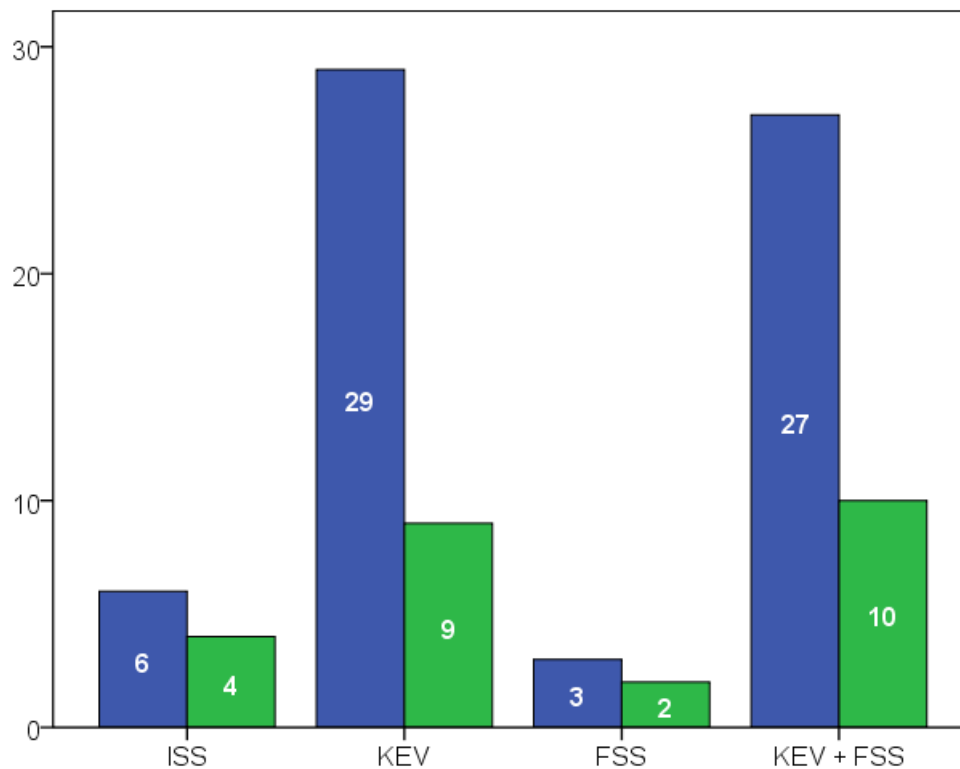


Abbildung 14: Balkendiagramm zur Verteilung des Merkmals „Hinweis für verspätete Pubertät“ bei den Vätern. Zahlenwerte in den Balken zeigen die absolute Anzahl der Väter. Blaue Balken zeigen gefundene Hinweise, grüne Balken stellen Väter dar ohne Hinweis für eine verspätete Pubertät.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von 0,703, der Exakter-Test nach Fisher einen p-Wert von 0,658. Die Verteilung des Merkmals „verspätete Pubertät der Väter“ unterscheidet sich zwischen den Gruppen also nicht signifikant. Es gibt also keine statistisch signifikanten Hinweise für eine verspätete Pubertät bei Vätern von KEV-Patienten.

4.7.2 Vergleich des Menarchealters der Mütter

Frage: Gibt es Hinweise für ein verspätetes Menarchealter bei den Müttern von KEV-Patienten?

Das Menarchealter können wir 140 von 153 Krankenakten (91,5%) entnehmen. Das Histogramm und der Q-Q-Plot der unter Normalverteilungsannahme erwarteten und beobachteten Werte zeigen, dass das Menarchealter der Mütter unserer Stichprobe nahezu normalverteilt ist.

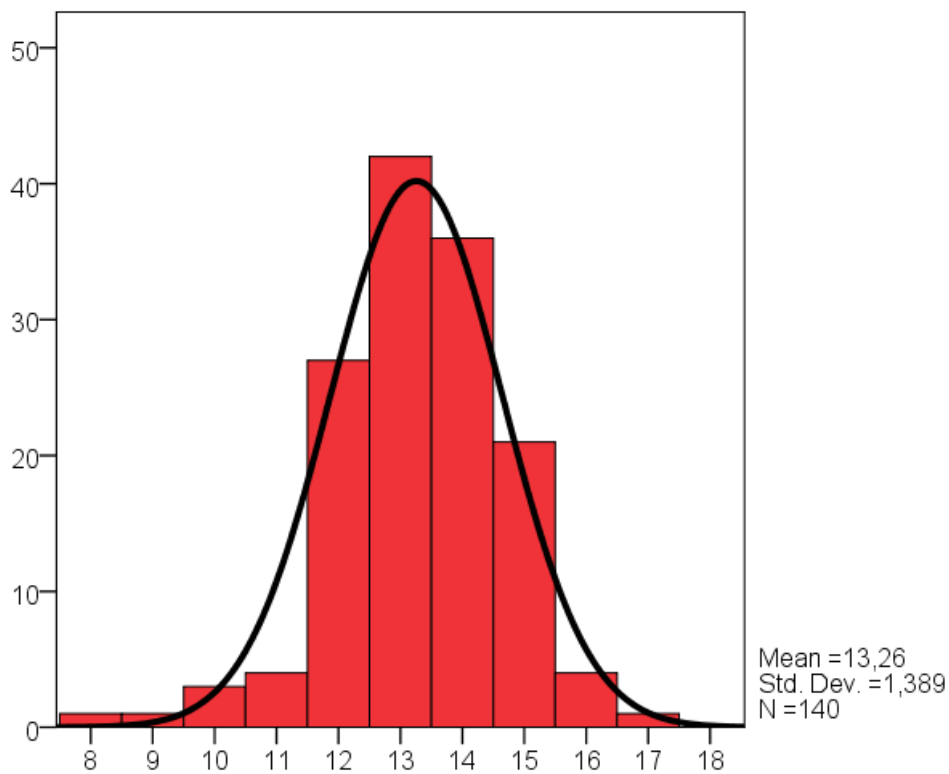


Abbildung 15: Normalverteilungsdiagramm der Verteilung des Menarchealters der Mütter. Die Ordinate zeigt die absolute Anzahl der Mütter pro Säule an. Die Abszisse gibt das Alter in Jahren an. Die eingezeichnete Kurve stellt die Normalverteilungskurve dar.

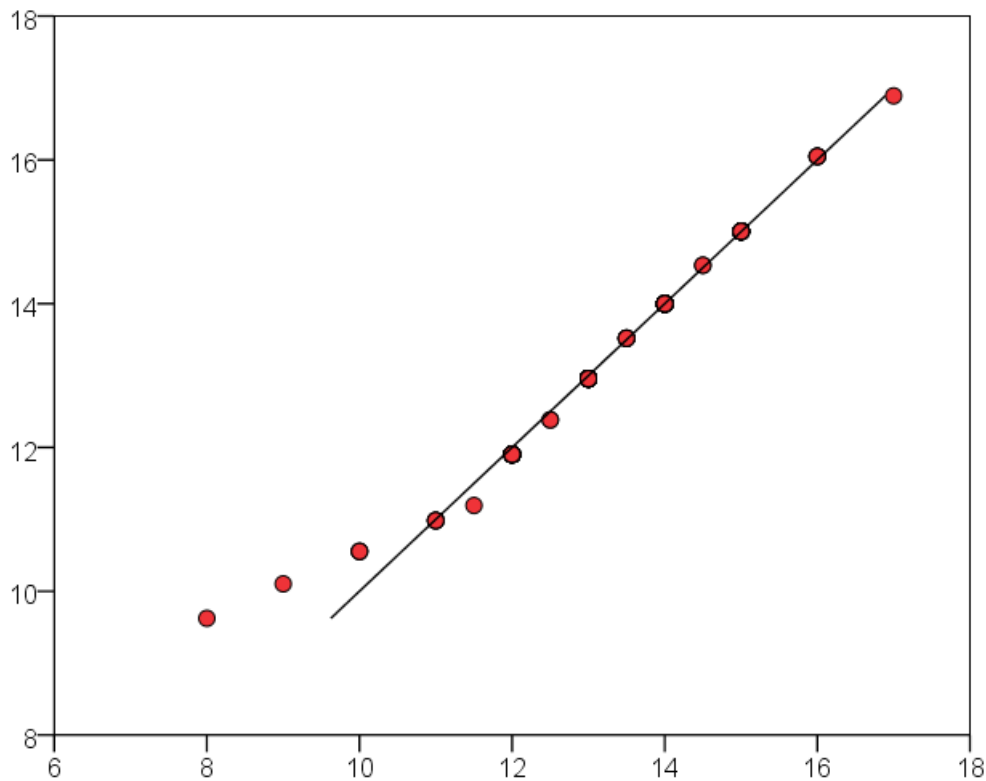


Abbildung 16: Q-Q-Plot zur Veranschaulichung der Normalverteilung des beobachteten Menarchealters der Mütter in Jahren. Die Ordinate zeigt die erwarteten Werte, die Abszisse zeigt die beobachteten Werte.

4.7.2.1 Vergleich des Menarchealters zwischen den Diagnosegruppen

Tabelle 11: Ergebnisse des Tukey-HSD-Tests

Diagnose	Mittelwert	Median	p-Werte			
			ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	13,94	14,0	---	0,442	0,023*	0,136
KEV	13,37	13,25	---	---	0,162	0,793
FSS	12,46	13,0	---	---	---	0,400
KEV+FSS	13,13	13,0	---	---	---	---

* $p < 0,05$ (schwach signifikant) ** $p < 0,01$ (signifikant) *** $p < 0,001$ (hoch signifikant)

Tabelle 12: Ergebnisse des Scheffé-Test

Diagnose	Mittelwert	Median	p-Werte			
			ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	13,94	14,0	---	0,526	0,043*	0,198
KEV	13,37	13,25	---	---	0,230	0,838
FSS	12,46	13,0	---	---	---	0,485
KEV+FSS	13,13	13,0	---	---	---	---

* p < 0,05 (schwach signifikant) ** p < 0,01 (signifikant) *** p < 0,001 (hoch signifikant)

Der Vergleich zwischen den Diagnosegruppen (Einfaktorielle Varianzanalyse) ergibt einen schwach signifikanten Unterschied mit $p = 0,029$. Nach Durchführung der Post-Hoc-Tests zeigt sich im Tukey-HSD-Test ein schwach signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe ISS und FSS mit $p = 0,023$. Bei der Scheffé-Prozedur ergibt sich für diesbezügliche Gruppenunterschiede eine Signifikanz von $p = 0,043$. Es zeigt sich, dass die Gruppe ISS mit durchschnittlich 13,94 Jahren das höchste mütterliche Menarchealter aller untersuchten Gruppen aufweist. Die Gruppe FSS ist mit durchschnittlich 12,46 Jahren die Gruppe mit dem niedrigsten Menarchealter.

4.8 Verteilung der BMI-SD-Werte

4.8.1 Verteilung der BMI-SD-Werte bei Erstvorstellung

Frage: Gibt es bei den BMI-SD-Werten Unterschiede zwischen den vier Diagnosegruppen?

Der Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung von Unterschieden zwischen in den BMI-SD-Werten bei Erstvorstellung zeigt kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,055$). Auf die Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf Grund des nicht signifikanten Ergebnisses des Kruskal-Wallis-Tests verzichtet. Die BMI-SDS-Mediane zum Zeitpunkt der Erstvorstellung verteilen sich wie folgt auf die vier Diagnosengruppen:

- ISS: -0,18
- KEV: -0,91
- FSS: -0,51
- KEV+FSS: -0,74

Festzuhalten ist, dass es Unterschiede zwischen den vier Diagnosegruppen bei Erstvorstellung gibt, diese jedoch nicht signifikant sind. Es lässt sich lediglich feststellen, dass die Gruppe KEV den niedrigsten BMI-SD-Median aufweist und somit die Gruppe mit den dünnsten Patienten bei Erstvorstellung darstellt. Sie unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von den anderen Gruppen.

4.8.2 Vergleich der maximalen BMI-Werte

Frage: Haben Patienten mit KEV einen niedrigeren BMI?

Mit dieser Frage soll gezielt untersucht werden, ob KEV-Patienten den niedrigsten BMI aller untersuchten Gruppen aufweisen. Die jeweils größten SD-Werte, bezogen auf den Body Mass Index (BMI), werden hierzu miteinander verglichen. Der Zeitpunkt der Patientenvorstellung (Erst-, Zwischen- oder aktuelle Vorstellung) in der Klinik soll dabei

keine Rolle spielen. Es wird vermutet, dass im Vergleich zu den anderen Gruppen KEV-Patienten die größten BMI-SD-Werte haben (den niedrigsten BMI). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt einen schwach signifikanten Gruppenunterschied mit $p = 0,032$.

Tabelle 13: Maximale BMI-SDS-Mediane

Diagnose	Anzahl	Median	p-Werte			
			ISS	KEV	FSS	KEV+FSS
ISS	n = 18	-0,18	---	0,008**	0,26	0,035*
KEV	n = 54	-1,03	---	---	0,078	0,361
FSS	n = 16	-0,51	---	---	---	0,270
KEV+FSS	n = 65	-0,85	---	---	---	---

* $p < 0,05$ (schwach signifikant) ** $p < 0,01$ (signifikant) *** $p < 0,001$ (hoch signifikant)

Der Mann-Whitney-U-Test ergibt zwischen den Gruppen ISS und KEV einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,008$. Die Gruppen ISS und KEV+FSS unterscheiden sich schwach signifikant voneinander ($p = 0,035$). Es lässt sich somit festhalten das KEV-Patienten einen niedrigeren BMI besitzen. Auch die Gruppe KEV+FSS hebt sich durch einen niedrigen BMI von den anderen Gruppen ab.

4.8.3 Zusammenhänge zwischen Körperhöhe und BMI

Frage: Sind Kinder mit einem hohen BMI auch größer?

In einem Streudiagramm werden die Körperhöhen-SD-Werte bei Erstvorstellung den BMI-Perzentilen gegenübergestellt. Es zeigt sich lediglich, dass der Hauptteil der untersuchten Patienten mehr als Zwei SD-Werte unter dem Mittelwert der Referenzpopulation liegt. Darüber hinaus verteilt sich der Hauptteil der Patienten zwischen dem ersten und 25. Perzentil, in Bezug auf den BMI. Der Großteil der Patienten hat einen BMI unter dem 50. Perzentil. Kinder mit einem hohen BMI sind demnach nicht erkennbar größer als Kinder mit einem niedrigen BMI.

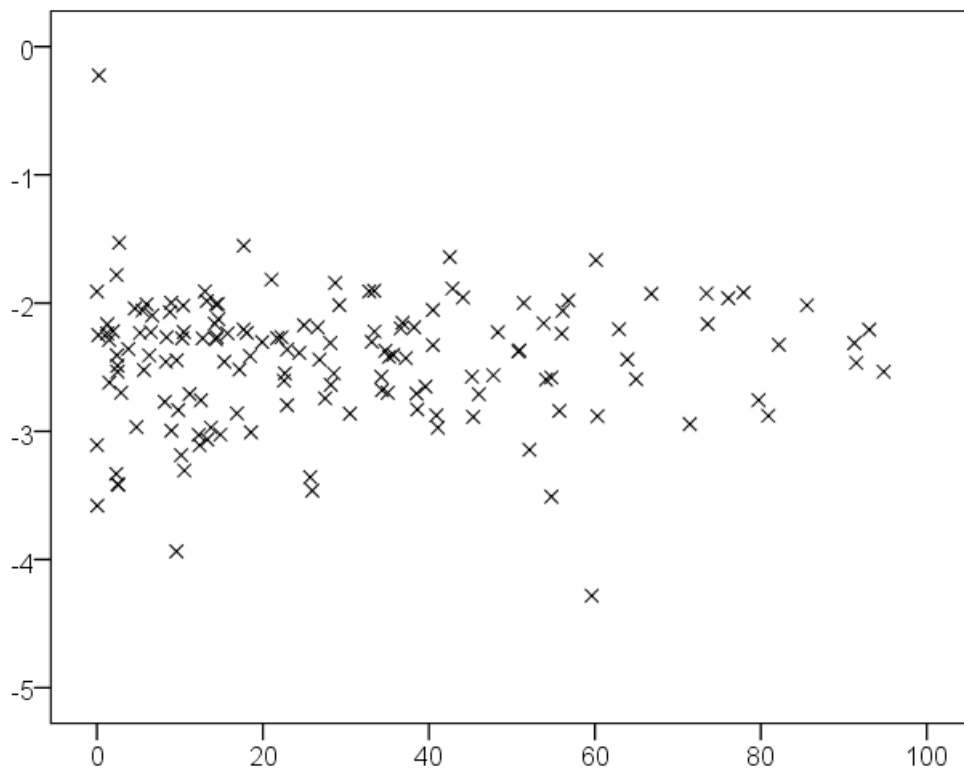


Abbildung 17: Streudiagramm zur Verteilung der Körperhöhen-SD-Werte (Ordinate), in Bezug zum jeweiligen BMI-Perzentil (Abszisse), unabhängig von der Diagnosegruppe. Kreuze symbolisieren die einzelnen Patienten.

4.9 Das Merkmal „Essverhalten“

Frage: Sind KEV-Patienten schlechte Esser?

Informationen zum Merkmal „Essverhalten“ konnten bei 43 von 153 Patienten (28,1%) erhoben werden. Zur besseren Veranschaulichung der Verteilung „guter bzw. schlechter Esser“, werden ein Balkendiagramm sowie eine Kreuztabelle angefertigt. Die geringe Fallzahl muss berücksichtigt werden.

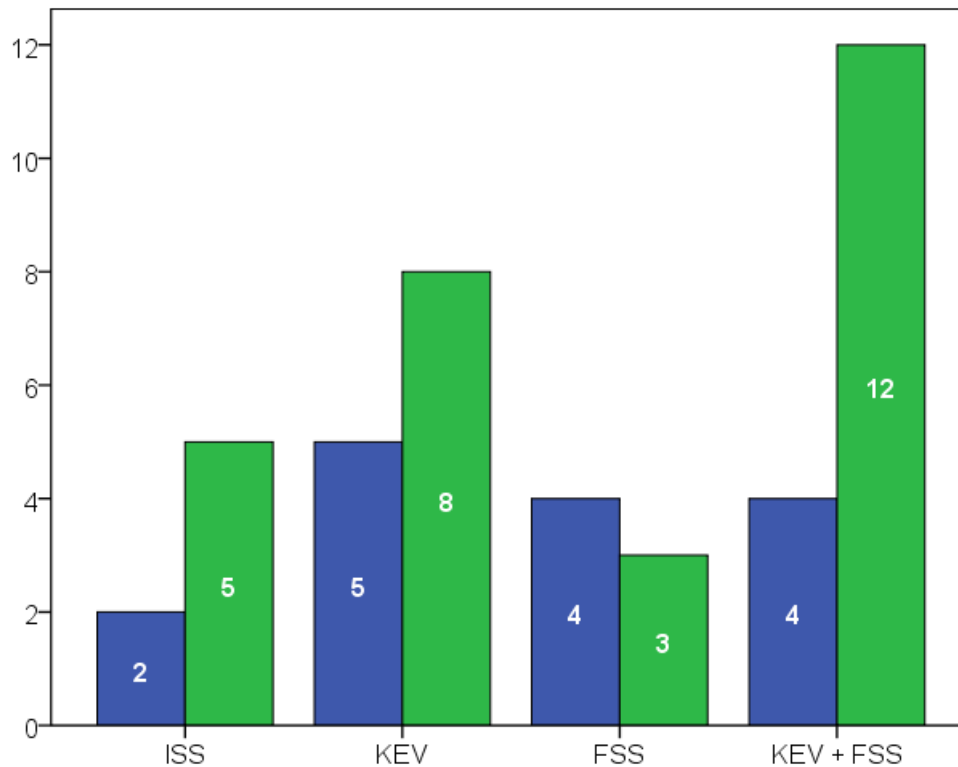


Abbildung 18: Balkendiagramm zur Ausprägungsverteilung des Merkmals Essverhalten für die Diagnosegruppen. Blaue Säulen stehen für „gutes“ Essverhalten, grüne Balken für „schlechtes“ Essverhalten. Die Ordinate und Zahlenwerte innerhalb der Balken zeigen die absolute Anzahl der Patienten.

Tabelle 14: Kreuztabelle zur Darstellung der Verteilung des Merkmals Essverhalten

	Diagnose				Gesamt
	ISS	KEV	FSS	KEV+FSS	
Essverhalten gut	2	5	4	4	15
Essverhalten schlecht	5	8	3	12	28
Gesamt	7	13	7	16	43

Um einen eventuell bestehenden Unterschied in der Verteilung des Essverhaltens zwischen den vier Gruppen zu verdeutlichen werden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Exakte Test nach Fisher durchgeführt. Es kann hierbei rein rechnerisch kein signifikanter Unterschied im Essverhalten zwischen den vier Gruppen ausgemacht werden (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,520$ und Exakter-Test: $p = 0,520$). Es wird ersichtlich,

dass sich in der Gruppe KEV+FSS der größte Anteil von schlechten Essern befindet. KEV-Patienten unterscheiden sich nicht signifikant von den anderen Gruppen. Das Essverhalten scheint, abgesehen von der Gruppe FSS, bei allen untersuchten Diagnosegruppen tendenziell schlechter zu sein.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wollten wir anhand des ausgewählten Patientenkollektivs untersuchen, ob sich die Diagnosen Familiärer Kleinwuchs, Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und Idiopathischer Kleinwuchs wie in der Literatur beschrieben unterscheiden oder ob es Gemeinsamkeiten zwischen diesen drei Krankheitsbildern gibt.

5.1 Unterschiede in der Verteilung der elterlichen Körpergrößen

Zunächst untersuchten wir die Verteilung der mittleren Elterngröße (Midparental height) für die einzelnen Diagnosegruppen. Da wir beim Studium der gängigen Literatur keine Definitionen des Normalbereichs der mittleren Elterngrößen fanden, legten wir diesen zur Untersuchung der Verteilung der Elterngrößen an Hand von Durchschnittsgrößen für erwachsene Männer und Frauen selbst fest. Liegen die mittleren Elterngrößen unterhalb von 168 cm (cut-off), ist mindestens ein Elternteil um zwei Standardabweichungen kleiner als der Mittelwert der Normalbevölkerung und es kommt eine Komponente des familiären Kleinwuchses zum Tragen. Die Verteilung der Midparental heights zeigt definitionsgemäß die Gruppen KEV und ISS oberhalb des cut-offs, die Diagnosen FSS und KEV+FSS unterhalb des cut-offs. Wir vermuteten für die Gruppe KEV eine symmetrische Verteilung um den Mittelwert des Normalgrößenbereichs. Dies bestätigte sich jedoch nicht. Es zeigt sich eher eine gleichmäßige Verteilung sämtlicher durchschnittlicher Elterngrößen für die jeweilige Diagnosegruppe ober- und unterhalb von 168 cm (cut-off). Eine Differenzierung zwischen den jeweils zwei Gruppen unterhalb und oberhalb des cut-offs wird nicht deutlich. Ob dies bei größeren Stichproben der Fall wäre, kann an dieser Stelle natürlich nicht ausgeschlossen werden. Würde man die Verteilung der gesamten Stichprobe in einer statt in vier Gruppen darstellen, wäre eine deutliche Unterscheidung zwischen den einzelnen Gruppen nicht möglich. Die Werte der mittleren Elterngrößen von FSS und KEV+FSS würden nahtlos an die Werte der beiden anderen Gruppen heranreichen. Es ließen sich so keine charakteristischen

Gruppenunterschiede in der Lage der „Midparental heights“ feststellen. Auf diese Weise konnte lediglich der Großteil der mittleren Elterngrößen zwischen 161 cm und 172 cm ausgemacht werden. Unsere Darstellung zeigt charakteristische Unterschiede in der Lage der mittleren Elterngrößen zwischen den untersuchten Diagnosegruppen. Diese sind jedoch auf Grund des Grenzwertes von 168 cm als Definitionskriterium der Gruppen künstlich entstanden. Es existieren keine weiteren Studien, die Midparental heights zwischen den Diagnosen KEV, FSS und ISS miteinander vergleichen.

Uns interessierte, inwiefern sich Gruppenunterschiede beim getrennten Vergleich der Körpergrößen von Vätern und Müttern unserer Patienten zeigen. In einer Untersuchung von Rohn werden die Normabweichungen der Körpergrößen von Müttern und Vätern von Patienten mit KEV und FSS miteinander verglichen [89]. Rohn findet bei Müttern von Patienten mit FSS signifikant negativere Abweichungen der Körpergröße vom Normalwert als bei den Vätern, hingegen keine nennenswerten Differenzen zwischen beiden Eltern bei Patienten mit KEV. Wir stellten in unseren Untersuchungen ebenfalls einen Trend zu kleinen mütterlichen Körpergrößen bei Patienten, die eine Komponente des Familiären Kleinwuchses tragen, fest. So zeigen unsere Untersuchungen für die Körpergrößen der Mütter in den Gruppen FSS und KEV+FSS im Vergleich zu Müttern von Patienten mit KEV und ISS hochsignifikante Körpergrößenunterschiede. Auch in der Gruppe der Väter zeigten sich für FSS und KEV+FSS signifikante bzw. hochsignifikante Gruppenunterschiede im Vergleich zu den Vätern von ISS- und FSS-Patienten. Es lassen sich also auch in unserer Studie rechnerisch und grafisch deutliche Gruppenunterschiede für die Körpergrößen von Müttern und Vätern feststellen. Sowohl Väter als auch Mütter von Patienten mit FSS und KEV + FSS zeigen kleinere Körpergrößen.

Die Ursache für die verminderte Körpergröße bei Eltern von Patienten, die eine Komponente des familiären Kleinwuchses zeigen, ist vermutlich genetischen Ursprungs. Unsere Untersuchungen liefern Hinweise dafür, dass die geringe Körpergröße der Studienpatienten von beiden Elternteilen in gleichem Maße vererbt wurde. Väter und Mütter von Patienten mit FSS und KEV+FSS sind in unseren Untersuchungen hochsignifikant kleiner als in den Gruppen KEV und ISS. Dies liegt sicherlich nicht nur an unserem künstlich eingebrachten Schwellenwertkriterium, da durchaus entweder Vater oder Mutter sehr klein sein können, um eine durchschnittliche Elterngröße unter 168 cm zu

erzielen. Es existieren jedoch hierzu bislang keine Untersuchungen, die Gene identifiziert haben, die für den Familiären Kleinwuchs ursächlich sind. Die zitierte Studie von Rohn stellt den einzigen Vergleich bezüglich der elterlichen Körpergrößen bei Patienten mit FSS und KEV dar.

5.2 Körpergrößenunterschiede der Patienten

Für die Betrachtung der Körperhöhen der Patienten zeigte sich der größte, aber auch einzige signifikante Unterschied zwischen den Gruppen KEV und KEV+FSS. Dieses Bild ergaben die Analysen für die maximalen Körperhöhen-SD-Werte genauso wie für die SD-Werte bei Erstvorstellung. Gerade das nicht-signifikante Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests für die Körpergrößen bei Erstvorstellung weist darauf hin, dass der im Mann-Whitney-U-Test ermittelte signifikante Unterschied nur vorsichtig zu interpretieren ist. Insgesamt finden sich die kleinsten Patienten also in der Gruppe KEV+FSS. Kinder mit der Diagnose FSS haben im Vergleich hierzu etwas geringere Körperhöhen-SD-Werte und stellen somit die Gruppe mit den zweitkleinsten Patienten dar. Vermutlich spielt hierbei erneut die Komponente des familiären Kleinwuchses eine maßgebliche Rolle. Die Diagnosen KEV+FSS und KEV stellen in Bezug zur Körpergröße der untersuchten Patienten die Extreme der Verteilung dar. Die Körperhöhe der Patienten dient in der gängigen Diagnostik nicht als Differenzierungsmerkmal zwischen den hier untersuchten Gruppen. Unsere Ergebnisse unterstreichen dieses Vorgehen.

5.3 Altersunterschiede der Patienten

Das im vorigen Abschnitt diskutierte Ergebnis lässt vermuten, dass Patienten mit KEV+FSS, also die kleinsten Patienten unserer Stichprobe, auch zugleich die Jüngsten in der endokrinologischen Sprechstunde sind, da sie in Bezug auf gleichaltrige Kinder kleiner sind. Es ist denkbar, dass sie ihren Eltern durch ihre besonders niedrige Körperhöhe eher auffallen und somit am zeitigsten in ärztliche Behandlung gelangen. Folglich sollte ersichtlich sein, dass die Gruppe der Patienten mit KEV+FSS den Teil der Untersuchten bildet, welcher sich am ehesten in der endokrinologischen Ambulanz vorgestellt hat. Angesichts der lediglich schwach signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Körpergröße der Patienten dürften die Altersunterschiede aber ebenfalls nicht allzu deutlich ausfallen.

Unsere Analysen ergaben tatsächlich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten bei Erstvorstellung. Rein deskriptiv zeigt sich, dass Patienten mit ISS die Gruppe bilden, die sich am frühesten in der Klinik vorstellt, gefolgt von FSS, KEV+FSS und KEV.

Die Verteilung des Alters bei Erstvorstellung für die Gesamtstichprobe hat einen Gipfel bei 6 Jahren und einen Gipfel bei 11,5 bis 13,5 Jahren. Damit unterstreicht unsere Untersuchung die in der Literatur berichteten Befunde weitgehend. Gesichert ist die Tatsache, dass es im Alter von sechs bis sieben Jahren zu einem einzelnen kurzen Wachstumsschub kommt, dem sogenannten „midgrowth spurt“. Dieser Schub erfolgt bei Mädchen circa ein Jahr früher. Der Pubertätswachstumsschub, der einige Jahre später folgt, führt zu einem erneuten Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit. Der Zeitpunkt liegt bei Jungen bei circa 13,9 Jahren und bei Mädchen bei circa 12,2 Jahren, mit einer Streubreite von etwa fünf Jahren [47]. Ein verspätetes Auftreten dieser beiden Beschleunigungsphasen des Wachstums könnte das vermehrte Aufkommen von Patienten in diesen Zeiträumen erklären. Das verstärkte Wachstum nicht Betroffener macht das Vorliegen einer Wachstumsverzögerung für den Kleinwüchsigen und seine Eltern besonders deutlich. In einer anderen Untersuchung von 304 Patienten mit KEV, FSS und ISS hatten 23,8% ein Alter von vier bis acht Jahren und die Altersgruppe zehn bis vier-

zehn Jahre machte 33% aller Betroffenen aus [56]. In der von Knoop und Weltersbach veröffentlichten Studie lag das mittlere Alter bei zehn Jahren, wobei Mittelwerte bei zweigipfligen Verteilungen keine Aussage zum Häufigkeitsschwerpunkt erlauben. Betrachtet man die einzelnen Diagnosen KEV, FSS, ISS und KEV+FSS in unserer Untersuchung getrennt voneinander, lässt sich die beschriebene Zweigipfligkeit anhand der Balkendiagramme erneut in allen Krankheitsbildern erkennen.

Gestützt auf die von Prader veröffentlichten Feststellungen des „Midgrowth spurt“ und des pubertären Wachstumsschubes lassen sich die Ergebnisse sicherlich sinnvoll erklären. Die Einschulung ist ein charakteristischer Zeitpunkt, um seine Körpergröße mit einem größeren Kollektiv gleichaltriger Kinder zu vergleichen. Kindern, denen ihr Kleinwuchs bereits zu diesem Zeitpunkt zu schaffen macht, sind vermutlich die ersten, die gemeinsam mit ihren Eltern nach professioneller, medizinischer Unterstützung suchen. In Deutschland ist die Schuleingangsuntersuchung (SEU oder S1) in den meisten Bundesländern, darunter auch Hessen, verpflichtend. Hierbei werden unter anderem die Körpergröße und das Gewicht der Kinder durch Ärzte des zuständigen Gesundheitsamtes gemessen. Der zweite Gipfel lässt sich mit dem Beginn der allgemeinen Geschlechtsreife erklären. In der Pubertät ist der Heranwachsende einer höheren psychosozialen Belastung durch sein Umfeld ausgesetzt. Kleinwuchs und ein verzögerter Beginn der Pubertät sind für den Betroffenen objektiv vorhandene, körperliche Probleme, die auch in dessen emotionalen Entwicklungsprozess mit einfließen können [2]. Dies führt dazu, dass der Jugendliche ärztliche Hilfe sucht und, bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer Wachstumsstörung, von seinem Arzt an die endokrinologische Ambulanz überwiesen wird.

Wenn wir den nicht signifikanten, rein deskriptiv erkennbaren Altersunterschied interpretieren möchten, ergibt sich die Vermutung, dass KEV-Patienten am spätesten in die Klinik kommen, da sie auch relativ gesehen am größten sind. Wahrscheinlich spielt bei ihnen die Komponente der verzögerten Pubertätsentwicklung, die sie von den anderen Diagnosegruppen unterscheidet, eine wichtige Rolle. Besonders der pubertäre Wachstumsschub erfolgt bei diesen Patienten verspätet und grenzt sie somit erst spät von gesunden Gleichaltrigen ab. Den Eltern und Patienten könnte die verzögerte Längenentwicklung zu diesem Zeitpunkt deutlicher auffallen. Warum die Gruppe der Patienten

mit KEV+FSS, die, gemessen an der Altersnorm in unserer Stichprobe die kleinsten Patienten sind, nicht als erstes in der Klinik vorstellig werden, kann hier nicht geklärt werden. Eventuell liegt dies darin begründet, dass die Eltern auch klein sind und sich weniger um ein kleines Kind sorgen, da es ins Bild der familiären Körpergröße passt. Vielleicht ist dies auch der Grund, warum Patienten mit ISS als erstes in der Klinik vorstellig werden. Die Eltern zeigen hier eine normale Körpergröße und ein kleines Kind fällt ihnen somit stärker auf. Dies würde sich mit unseren Feststellungen decken.

5.4 Alter und Körpergröße

Wir gingen der Frage nach, ob kleine Kinder, gemessen an der Altersnorm, generell früher in die Klinik kommen. Wir versuchten die Frage mit Hilfe einer grafischen Herangehensweise zu lösen. In einem Streudiagramm wurden die Körperhöhen-SD-Werte aller Patienten dem Alter gegenübergestellt. Folglich müsste eine ansteigende Verteilungswolke zu erkennen sein, die die Beziehung „je größer die Abweichung von der Norm, desto früher kommt der Patient“ unterstreichen würde. Unsere Untersuchung zeigt eine gleichmäßige, horizontale Verteilungswolke über alle Altersklassen hinweg. Bei genauerer Betrachtung lassen sich zwei Häufungen vermuten. Die Erste Häufung liegt im Alter von circa fünf bis acht Jahren, gefolgt von einer weiteren zwischen elf und vierzehn Jahren. Hier werden analog zum vorigen Abschnitt erneut die beiden Zeitpunkte Einschulung und pubertärer Wachstumsschub deutlich.

5.5 Unterschiedliche Geschlechterverteilungen?

Die Merkmalsträger unserer Stichprobe teilen sich auf in 100 Jungen und 53 Mädchen, was einem gesamten Geschlechterverhältnis von annähernd 2:1 entspricht. Eine ähnliche Verteilung konnte in einer anderen Studie beobachtet werden [90]. Die Gruppen ISS und FSS zeigen in unserer Untersuchung ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, die Gruppen KEV+FSS und KEV hingegen eine deutliche Verschiebung zu Gunsten der männlichen Patienten. Der Anteil von männlichen KEV-Patienten beträgt hierbei circa 72 Prozent, bei einer Gesamtanzahl von 54 Patienten.

Unsere Untersuchungen zu diesen Verhältnissen für die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung verhalten sich analog zu den in der Literatur beschriebenen Aufteilungen, was wiederum für die Validität unserer artifiziellen Diagnosevergabe spricht [13, 74, 75, 90, 91]. Warum allerdings mehr Jungen als Mädchen in der Gruppe KEV zu finden sind, konnte bislang nicht geklärt werden und bietet Raum für Spekulationen. Bei einer solchen Befundlage drängt sich die Vermutung eines gonosomalen Vererbungsmodus bzw. einer Bedeutung hormoneller Faktoren auf.

Eine große finnische Studie beschäftigte sich mit der Untersuchung der Geschlechterverteilung bei Patienten mit KEV. Innerhalb dieser Patientengruppe zeigte sich ebenfalls eine ungleichmäßige Verteilung von Jungen zu Mädchen (3:1). Die Ergebnisse weitergehender Stammbaumuntersuchungen der Verwandten ersten Grades der betroffenen Patienten sind jedoch erstaunlich. Bei diesen Verwandten ergab sich eine Geschlechteraufteilung männlicher zu weiblichen KEV-Patienten von 1,2:1 [14]. Die mögliche Ursache, warum sich in endokrinologischen Kliniken mehr Jungen als Mädchen mit KEV vorstellen, könnte möglicherweise eine verzerrte Einweisungspraxis der Ärzte sein [14, 90]. Ein weiterer Grund lässt sich in der sozialen Norm vermuten. Ein zu kleiner Junge fällt den Eltern im Gegensatz zu einem zu kleinen Mädchen eher auf und könnte somit ein Grund dafür sein, warum vermehrt männliche Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung in Kliniken zu beobachten sind.

Diese gesellschaftliche Komponente, die dazu führt, dass das Augenmerk der Eltern eher auf einen vergleichsweise kleinen Jungen fällt, könnte eine mögliche Mitursache für die erhöhte Anzahl männlicher Patienten sein [90].

Dieser Trend müsste sich in unseren Daten jedoch in allen vier Diagnosen widerspiegeln. Auffallend ist dies aber nur bei Patienten mit KEV und KEV+FSS. Vielleicht greifen hier die oben genannten Gründe. Eventuell hätte eine größere Stichprobe für die Diagnosegruppen ISS und FSS in unserer Untersuchung ebenfalls eine Verschiebung zu Gunsten der Jungen ergeben. Andererseits lässt sich an Hand der Ergebnisse der finnischen Studie vermuten, dass alle Diagnosen bezüglich der Geschlechterverhältnisse in der Gesamtpopulation gleichmäßig verteilt sind.

5.6 Sind Mädchen von Kleinwuchs stärker betroffen?

Die Analyse, ob Mädchen im Gegensatz zu Jungen in unserer Stichprobe stärker von Kleinwuchs betroffen sind, ob sie also einen stärker negativen Körperhöhen-SDS-Median haben, ergibt keinen signifikanten Unterschied. Der Median bei Mädchen liegt bei -2,43 SDS gegenüber -2,41 SDS bei Jungen.

Auch in der oben bereits genannten, finnischen Untersuchung zeigte sich keine signifikant größere Ausprägung des Kleinwuchses bei Mädchen [14]. Lediglich in einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Mädchen körperlich stärker beeinträchtigt waren als Jungen. Insbesondere die Knochenalterretardierung der Mädchen war deutlicher ausgeprägt als bei den Jungen [90]. Dies verdeutlicht, dass insgesamt zwar mehr Jungen aufgrund geringer Körpergröße in die endokrinologische Sprechstunde kommen, dass der Ausprägungsgrad der geringen Körpergröße bei Mädchen aber nicht stärker sein muss, damit Kinderarzt oder Eltern die Entscheidung treffen, einen Endokrinologen zu Rate zu ziehen.

5.7 Verspätete Pubertät auch bei den Eltern?

In der Literatur findet sich im Zusammenhang mit der KEV der Hinweis, dass bei der Diagnoseerhebung die Familienanamnese zu berücksichtigen ist. Als richtungweisende Fragestellung wird empfohlen, gezielt nach der Entwicklung der Eltern zu fragen. Dabei sei in Erfahrung zu bringen, ob in der Familie ein oder mehrere sogenannte „Spätentwickler“ bekannt sind, d. h. ob Familienmitglieder in den ersten zehn bis fünfzehn Lebensjahren eher zu den Kleinen gehört haben und nach „verspätetem“ Beginn der Pubertätsentwicklung nachholend gewachsen seien [2]. Ein verzögerter Beginn der Pubertät seitens des Vaters ist zumindest in den meisten Fällen zu beobachten. Die Wachstumsverzögerung an sich ist durch verschiedene Gene bedingt, die von beiden Eltern vererbt werden. Auch wenn es in der Familie keinen Kleinwuchs gibt, können doch gleiche Wachstumsmuster vorliegen [66].

Basierend auf dieser Annahme untersuchten wir, ob es in den einzelnen Diagnosegruppen Hinweise für eine verspätete Pubertät bei den Vätern unserer Patienten gibt. Das Ergebnis für diesbezügliche Gruppenunterschiede zeigt keinen signifikanten Hinweis auf eine unterschiedliche Verteilung der Anzahl von Vätern, die in der Anamnesebefragung einen verspäteten Pubertätsbeginn angaben. Lediglich ein grafisch erkennbarer Unterschied lässt sich ausmachen. Es zeigt sich in unsere Stichprobe eine verstärkte Tendenz zu verspäteter Pubertät bei Vätern von KEV-Patienten und bei Vätern mit KEV+FSS. Möglicherweise würde sich bei höheren Fallzahlen ein signifikanter Unterschied ergeben. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse können wir nicht darauf schließen, dass die Differenzierung zwischen den Diagnosegruppen, sofern diese tatsächlich existieren, anhand des Kriteriums der verspäteten Pubertät des Vaters, erleichtert werden könnte.

Eine analoge Untersuchung führten wir bei den Müttern unserer Patienten durch. Wir untersuchten den Zeitpunkt der Menarche. Interessanterweise zeigt sich bei dieser Untersuchung ein vollkommen anderes Ergebnis. Die grafisch veranschaulichte Verteilung des Menarchealters über die Gesamtstichprobe hinweg nähert sich der Normalverteilung an. Rein optisch lassen sich also keine auffälligen Charakteristika oder Cluster im Sinne von Gruppenunterschieden ausmachen. Im Gegensatz zu den Vätern, bei denen die

Gruppen KEV und KEV+FSS am ehesten die in der Literatur vertretene Tendenz für eine verspätete Pubertät zeigten, fand sich allerdings bei den Müttern ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ISS und FSS. Mütter von ISS-Kindern hatten mit 13,94 Jahren ihre Menarche am spätesten. Mütter von Patienten mit FSS gaben den Zeitpunkt ihrer Menarche mit durchschnittlich 12,46 Jahren an, gefolgt von KEV+FSS (13,13 Jahre) und KEV (13,37 Jahre). Die lediglich schwache Signifikanz des Gruppenunterschieds und die Tatsache, dass sich hier lediglich zwischen den beiden Gruppen mit dem geringsten und dem höchsten Menarchealter unterscheiden lässt, unterstreicht die Hypothese eines Kontinuums, auf dem sich die Patienten der vier Diagnosegruppen abbilden lassen. Sollte dagegen die Annahme von vier qualitativ unterschiedlichen Gruppen zutreffen, so wäre das Menarchealter der Mütter zumindest kein trennscharfes Differenzierungskriterium.

Eine bezüglich des Jahrgangs der untersuchten Mütter zumindest annähernd vergleichbare Untersuchung über das Menarchealter von 1274 Frauen in Nord-West England der Geburtsjahrgänge 1960 bis 1965 zeigt ein durchschnittliches Alter von 13,3 Jahren [92]. Aktuellere Untersuchungen von 3803 deutschen Mädchen aus den Jahren 2003 bis 2006 zum Zeitpunkt ihrer Menarche zeigte ein mittleres Alter von 12,8 Jahren [35].

Basierend auf diesen Befunden lässt sich für unsere Stichprobe nicht auf ein verzögertes Menarchealter im eigentlichen Sinne schließen. Lediglich die Mütter der Gruppe ISS zeigten ein etwas verspätetes Menarchealter. Die Tatsache, dass die Gruppe ISS das späteste Menarchealter aufweist, entspricht nicht unseren Erwartungen. In einer Studie von Sedlmeyer lag das Menarchealter der Mütter von KEV Kindern im Mittel bei 14,3 Jahren, mit einem Schwankungsbereich von 1,4 Jahren, und unterschied sich signifikant von der Kontrollgruppe [13]. Allerdings ist die Studie von Sedlmeyer et al. der einzige Vergleich, der sich bezüglich des Menarchealters an dieser Stelle ziehen lässt.

Ein Mangel an Genauigkeit, mit der Ereignisse wie Menarchealter oder Zeitpunkt der Pubertät bei den Vätern erinnert werden können, wird als relativ unwahrscheinlich angegeben. Etwa 75-90% der Frauen und circa 50% der Männer können noch Jahrzehnte später den Zeitpunkt ihrer Menarche bzw. ihren Pubertätsbeginn bis auf ein Jahr genau angeben [93-95].

Somit ist eine deutliche Verzerrung der Ergebnisse durch fehlerhafte Angaben des Menarchealters zumindest für die Mütter unserer Patienten relativ unwahrscheinlich. Angaben über den Eintritt der Pubertät der Väter sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kein Hinweis für einen verspäteten Eintritt der Menarche bei den Müttern unseres Kollektivs gefunden werden konnte. Bei den Vätern lässt sich zumindest für die Gruppen KEV und KEV+FSS eine Tendenz feststellen.

Warum dies so zutrifft, lässt sich hier nicht klären. Sicherlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem genetische, ernährungsbedingte und andere umweltbedingte Faktoren eine Rolle spielen. Für einen kleinen Teil dieser Patienten könnten de novo Mutationen der Grund für ihr vermindertes Wachstum und die verzögerte Ausbildung der Pubertät sein [27]. Es existieren nur zwei veröffentlichte Studien, die sich mit den Vererbungsmodalitäten bei KEV befassen haben. Hier konnte bei über der Hälfte der Patienten ein autosomal dominanter oder zumindest dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz nachgewiesen werden [13, 14]. Die restlichen Erbgänge teilen sich auf in autosomal rezessiv, X-chromosomal, sporadisch und unklassifizierbar. Dieser Befund zeigt, dass ein Teil der genetischen Schwankungen im Timing der Pubertät durch eine kleine Anzahl von Genveränderungen mit großen Auswirkungen verursacht werden könnte. Untersuchungen des Leptingens und des Leptinrezeptorgens bei Patienten mit KEV zeigen mögliche Hinweise auf eine Mitbeteiligung in der Steuerung des zeitlichen Ablaufs der Pubertät [9]. Bei Patienten mit homozygoten Mutationen des Leptinrezeptorgens wird ein Ausbleiben der Pubertät beschrieben [8]. Weitere Untersuchungen unterstreichen die wichtige Rolle des Leptins für die Einleitung und den Ablauf der Pubertät [96]. Auch das SHOX-Gen wird in Zusammenhang gebracht, dass Knochenwachstum und die körperliche Entwicklung des Menschen zu beeinflussen [27]. Es wird vermutet, dass die neuroendokrine Kontrolle der Pubertät von einem Netzwerk hierarchisch aufgebauter Gene gesteuert wird. Deren Zusammenspiel über verschiedene Ebenen steuert den Ablauf der Pubertät [39]. Mögliche Genvarianten könnten hier eine ursächliche Rolle in der verzögerten Pubertät spielen. Weitere Studien, die sich mit der Genetik und den hormonalen Steuermechanismen der Pubertät sowie des Wachstums beschäftigen, sind notwendig, um diesen Sachverhalt zu klären.

5.8 Körpergewicht der Patienten

Das Körpergewicht der Patienten untersuchten wir anhand der BMI-SD-Werte [84]. Die Untersuchung auf eventuell signifikante Unterschiede bezüglich des BMI bei Erstvorstellung erbrachte in unserem Kollektiv keine Hinweise auf eine signifikant unterschiedliche Merkmalsausprägung zwischen den Gruppen. Der BMI-SDS-Median in der Gruppe KEV ist mit -0,91 am niedrigsten. ISS-Patienten zeigen mit -0,18 den größten BMI-SDS-Median. Dazwischen verteilen sich die beiden anderen Gruppen.

Da für die KEV in vielen Studien einheitlich ein geringer BMI nachgewiesen wurde [90, 97-99], untersuchten wir diesen Aspekt genauer. Zusätzlich zu den SDS-Medianen bei Erstvorstellung verglichen wir auch die maximalen BMI-SDS-Mediane zwischen den Gruppen miteinander, ungeachtet des Zeitpunktes der Vorstellung in der Klinik. Das Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests ergibt einen schwach signifikanten Unterschied. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ISS und KEV und einen schwach signifikanten Unterschied zwischen ISS und KEV+FSS. Diese Resultate decken sich mit weiter oben genannten Studien. Untersuchungen über Leptinspiegel bei Patienten mit KEV zeigten niedrigere Konzentrationen des von Fettzellen synthetisierten Hormons, als für ein bestimmtes Alter und dem zugehörigen BMI-SD-Wert normalerweise erwartet werden [98]. Auch die Auswirkung dieses Hormons auf die Pubertätsentwicklung wurde bereits diskutiert, so dass man darüber hinaus gewisse Parallelen zwischen niedrigen Leptinkonzentrationen und verzögerter Pubertät in Betracht ziehen könnte. Angesichts dieser Befunde sollte Leptin als vermeintliches Differenzierungskriterium zwischen den Diagnosegruppen zumindest weiterhin untersucht werden

5.9 Auswirkungen des Körpergewichts auf die Körpergröße?

Rein explorativ versuchten wir, einen möglichen Zusammenhang zwischen Körpergröße und BMI aufzuzeigen. Dazu stellten wir in einem Diagramm die Körperhöhen-SD-Werte sämtlicher Patienten unabhängig von ihrer Diagnose den BMI-Perzentil-Werten gegenüber. Wir vermuteten, entsprechend der 2002 veröffentlichten Arbeit von Sedl-

meyer et al., einen Zusammenhang feststellen zu können, inwiefern sich ein geringer Körperhöhen-SD-Wert auch in einem niedrigen BMI-Perzentil zeigt [90]. Unsere Untersuchungen zeigten keinen diesbezüglichen Zusammenhang. Der Großteil unserer Patienten hatte einen Körperhöhen-SD-Wert zwischen -2 SDS und -3 SDS und lag somit zwischen dem 1. und 25. BMI-Perzentil. Circa 20% der Patienten hatten einen BMI-Wert zwischen dem 50. und 95. Perzentil, davon lag nur ein geringer Prozentsatz über dem 85. Perzentil. Es konnte kein Zusammenhang zwischen hohem BMI und weniger beeinträchtigter Körpergröße festgestellt werden.

Typischerweise geht die KEV mit niedrigem Körpergewicht einher [90, 97-99]. In der Studie von Sedlmeyer et al. aber fand sich ein Anteil von 20% der insgesamt 122 KEV-Patienten, die einen BMI-SD-Wert über dem 85. Perzentil aufwiesen. Bei diesen adipösen Patienten konnte festgestellt werden, dass ihre Körpergrößenretardierung und ihr Knochenalter weniger stark beeinträchtigt waren als bei den restlichen Patienten [90]. Dies sollte jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich bei diesen Patienten eventuell auch um eine eigenständige Gruppe handeln könnte. Ihre Knochenalterretardierung und verzögerte Pubertät könnten andere Gründe haben, gerade weil KEV eigentlich mit niedrigem Körpergewicht einhergeht. Insgesamt kann anhand unserer Daten kein Gegenbeweis zu den Ergebnissen der Gruppe um Sedlmeyer aufgezeigt werden. Interessant bleibt die Frage, um was für Patienten es sich bei den beschriebenen adipösen Individuen handelt, gerade weil mögliche pathologische Ursachen wie z. B. das Prader-Willi-Syndrom von vornherein ausgeschlossen wurden.

Untersuchungen von Solans et al. decken sich weitestgehend mit unseren Ergebnissen [99]. Darüber hinaus wird in ihrer Arbeit die Vermutung geäußert, die KEV könne durch eine suboptimale Ernährung in der frühen Kindheit bedingt sein, da sich bei ihnen keine anderen Abnormalitäten feststellen lassen. KEV-Patienten könnten eine Störung aufweisen, die einen adäquaten Gewichtsaufbau in ihrer frühen Kindheit verhindert. Daraus resultiert ein unvollständiges Verhältnis aus Gewicht und Körpergröße sowie Knochenalter im ersten Lebensjahr der Patienten, welches sich über die gesamte Kindheit fortsetzt [99].

Ein Rückstand der Knochenentwicklung wird auch bei SGA-Kindern [64] und unterernährten Kindern sowie bei Kindern, deren Eltern alternative Ernährungsmethoden praktizieren, festgestellt. Ein angleichender Mechanismus, der sich zur Zeit der Geschlechtsreife durchsetzt, führt anschließend zum Aufholwachstum bei diesen Patienten [100-103].

5.10 Unterschiedliches Essverhalten?

In der Anamnesebefragung werden regelmäßig Fragen zum Thema Essverhalten gestellt. Aus den aufgeführten Untersuchungen zu Körpergewicht und BMI und der allgemein anerkannten Feststellung, dass KEV-Patienten eher zu einem niedrigeren BMI neigen, verglichen wir Angaben zum Essverhalten der Patienten miteinander. Die Patienten wurden kategorisiert in „gute“ bzw. „schlechte“ Esser. Es zeigt sich grafisch eine Tendenz zu schlechtem Essverhalten in den Gruppen ISS und KEV und am ausgeprägtesten in der Gruppe KEV+FSS. Berechnungen von Gruppenunterschieden zwischen den vier untersuchten Diagnosen erbrachten jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Ob dies an der sehr niedrigen Fallzahl liegt (Angaben zu diesem Merkmal konnten nur 43 der insgesamt 153 Akten entnommen werden), oder ob es sich um einen generell zutreffenden Sachverhalt handelt, der nahezu alle Patienten unserer Untersuchung betrifft, kann anhand dieser Befunde nicht geklärt werden. Als Ergebnis lässt sich vorsichtig schlussfolgern, dass nahezu sämtliche Diagnosegruppen zumindest eine Tendenz zu reduzierter Nahrungsaufnahme zeigen, was die Existenz eines Kontinuums unterstützen würde.

Eine Untersuchung, die sich ebenfalls mit dem Essverhalten von Kindern mit ISS, KEV, FSS und der Kombination aus FSS und KEV an einer Stichprobe von 220 Patientenbeschäftigte, entdeckte bei allen untersuchten Patienten mittels standardisierter Fragebögen eine verminderte Lust auf Essen [104]. In dieser Untersuchung wurden allerdings sämtliche o. g. Diagnosen unter dem Begriff ISS übergeordnet zusammengefasst, so dass die Ergebnisse nur für die Gesamtstichprobe gelten. Generell zeigten die Kinder eine geringere Lust zu trinken und neigten während negativer emotionaler Phasen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme. Eine Aufteilung dieses Patientenkollektivs in

„gute“ bzw. „schlechte“ Esser ergab, dass die „schlechten“ Esser eine stärkere Ausprägung in allen Einzelkriterien des insgesamt für alle untersuchten Gruppen festgestellten schlechten Essverhaltens aufwiesen. Sie zeigten ein ausgeprägteres Sättigungsgefühl und aßen langsamer. Darüber hinaus hatten diese Patienten einen etwas geringeren BMI und eine signifikant verminderte Körpergröße als die Gruppe der „guten“ Esser.

Es ließe sich nun schlussfolgern, dass ein geringer ausgeprägtes Essverhalten zu einer schlechteren Ernährung des Patienten führt und somit für die niedrigere Körpergröße und die verzögerte Entwicklung ursächlich ist [99, 105]. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein verzögertes Wachstum zu einer verringerten Steuerung des Essverhaltens führt, solange die Energiespeicher des Körpers gefüllt sind. Die Kausalrichtung zwischen Essverhalten und Wachstum bleibt daher ungeklärt [104]. Andere Quellen, die dieses Ergebnis bestätigen, sind uns nicht bekannt. Es wäre ebenfalls denkbar, dass KEV-Patienten aufgrund einer genetisch bedingten Störung ein vermindertes Essbedürfnis haben. Wahrscheinlicher hingegen ist, dass es dem Körper nicht gelingt, adäquat Auskunft über seinen momentanen Ernährungszustand zu geben. Das bedeutet, die Regulation der Nahrungsaufnahme könnte bei diesen Patienten gestört sein. Die Arbeitsgruppe um Wudy et al. fand mäßig erhöhte Leptinspiegel in der Gruppe der „schlechte“ Esser als auch in der Gruppe der „guten“ Esser. Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen waren nicht signifikant. Auch das Hormon Ghrelin, ein Wachstumshormon freisetzendes Hormon, welches beim Menschen den Appetit steigert [106], zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen der „guten“ bzw. „schlechten“ Esser [104]. Anders als bei Wudy et al. zeigen zwei weitere Arbeiten auf diesem Gebiet erniedrigte Leptinspiegel bei Patienten mit KEV [97, 98]. Eventuell könnten weitergehende Untersuchungen zur Rolle des Hormons Leptin auch unter Einbezug von weiteren Gewichtsregulationsmechanismen, z. B. MC4R (Melanocortinrezeptor 4) oder des Peptidhormons Ghrelin sowie des Endocannabinoid-Systems, Aufschluss über die Ursachen der nicht-pathologischen Normvarianten des gestörten Längenwachstums bringen. Bisher konnten keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der Einflüsse o. g. Regulationsmechanismen auf Pubertät und Längenwachstum gewonnen werden.

5.11 Ein Kontinuum?

Der zentrale Aspekt dieser Arbeit ist die Frage, ob die vier von uns untersuchten nicht-pathologischen Normvarianten des gestörten Längenwachstums eigenständige Diagnosen sind oder ob sie lediglich die Extremwerte eines Kontinuums repräsentieren. Es gibt bislang nur eine veröffentlichte Studie, die sich ebenfalls mit dieser Frage beschäftigte [107].

Für die Beantwortung wählten wir bewusst einen explorativen Studientyp aus, um die große Vielfalt dieser Krankheitsbilder besser darstellen zu können. Angesichts der publizierten Literatur stellt die vorliegende Arbeit den umfassendsten Vergleich einzelner Parameter innerhalb des Kollektivs der nicht-pathologischen Kleinwüchse dar.

Ein grundlegendes Problem, das die Beantwortung der eingangs formulierten Frage sehr schwierig macht, ist die fehlende Einigkeit unter Klinikern bezüglich einer exakten Definition der Diagnosekriterien für das jeweilige Krankheitsbild. Es existieren keine international gültigen, allumfassenden Standards hierzu. Am Beispiel der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung wird deutlich, wie unterschiedlich das Krankheitsbild von Autoren definiert wird, da es sich eigentlich um eine Ausschlussdiagnose handelt. Die Folge ist eine mangelnde Vergleichbarkeit verschiedener Studienergebnisse. Die hier erbrachten Feststellungen und Ergebnisse lassen sich aus diesem Grund nicht uneingeschränkt auf alle anderen Arbeiten übertragen.

Der Trend, den unsere Arbeit aufzeigt, entspricht größtenteils unseren Vermutungen für das Vorhandensein eines Kontinuums zwischen den untersuchten Gruppen. In Anlehnung an die Untersuchung von Lanes et al. ist es uns aber trotzdem nicht gelungen, die Hypothese eines bestehenden Kontinuums eindeutig zu bestätigen [107]. Der entscheidendste Hinweis für die Existenz eines Kontinuums ist die in zahlreichen Veröffentlichungen erwähnte Kombination aus den Diagnosen FSS und KEV [46, 47, 56, 57, 61, 66, 79, 104].

Hierbei wird deutlich, dass einige Autoren von einem sogenannten Mischtyp ausgehen. Wie unsere Resultate zeigen, füllt diese Form, die auch wir in unserer Diagnosevergabe einbeziehen, die Lücke zwischen Familiärem Kleinwuchs und der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung in weiten Teilen aus.

Es lässt sich in den hier diskutierten Untersuchungen kein eindeutiger stringenter Trend ausfindig machen, der sich in allen Ergebnissen widerspiegelt. Objektiv betrachtet handelt es sich bei unserem Kollektiv um Kleinwüchsige, die allesamt mit ihrer Körpergröße unter dem dritten Perzentil liegen. Die Aufteilung in die unterschiedlichen Diagnosegruppen erfolgt lediglich anhand des Vorhandenseins oder Nicht-Vorhandenseins einer Knochenalterretardierung von über einem Jahr und der Erfüllung des Unterscheidungsmerkmals der mittleren Elterngröße unter oder über dem Schwellenwert. Es entsteht so eine Gruppe, die als ISS bezeichnet wird, da sie lediglich das Kriterium der Knochenalterretardierung von unter einem Jahr erfüllt. Die Gruppe KEV erfüllt das Vorhandensein einer Knochenalterretardierung von über einem Jahr. Familiäre Kleinwüchse definieren sich durch die niedrige mittlere Elterngröße und eine Knochenalterverzögerung von unter einem Jahr. Darüber hinaus lässt sich in unserem Patientenkollektiv die Gruppe KEV+FSS separieren, da sie das Merkmal der Midparental height und einer Retardierung des Knochenalters von über einem Jahr erfüllt. Bei der Diagnosevergabe wird ein gewisser Übergang zwischen den einzelnen Gruppen deutlich, der letztendlich durch das gängige Knochenalterkriterium und den in unserer Studie verwendeten Elterngrößen-cut-off unterbrochen wird. Es handelt sich um eine künstlich geschaffene Klassifizierung eines großen Kollektivs von Patienten. Gerade das Knochenalter, dessen Bestimmung vom jeweiligen Untersucher abhängt, stellt ein nicht eindeutig objektivierbares Kriterium dar [108]. Eine falsche Bestimmung kann dazu führen, dass einem Patienten die falsche Diagnose zugeordnet wird. Darüber hinaus erweist sich die eindeutige Zuordnung von Grenzfällen als schwierig.

5.12 Ausblick

In der Untersuchung von Lanes et al., die ebenfalls einen fließenden Übergang von FSS in KEV vermutet hatten, halten es die Autoren anhand ihrer Ergebnisse nicht für sinnvoll, Patienten mit Familiärem Kleinwuchs oder KEV, in zwei eigenständige Gruppen aufzuteilen [107]. Analog vermuten wir, dass diese homogene Gruppe von Kleinwüchsen durch eine rein klinische Unterscheidung, basierend auf festgelegten Grenzwerten, künstlich in die einzelnen Diagnosen unterteilt wird.

Gerade die klinische Kategorisierung der großen Gruppe von Patienten mit nicht pathologischen Normvarianten des gestörten Längenwachstums in die Diagnosen ISS, FSS und KEV und die damit verbundene, einseitige Betrachtungsweise könnte die Suche nach einer möglichen gemeinsamen Ursache dieser Wachstumsstörungen verhindern. Für den Kliniker ist es sicherlich von großem Nutzen, wenn er diese homogene Patientengruppe in einzelne Krankheitsbilder unterteilen kann. Auch für den Patienten und die Eltern ist es beruhigend, wenn die vorliegende Wachstumsstörung durch den Arzt eindeutig festgelegt werden kann. Die Frage ist nur, ob es sinnvoll ist, dies zu tun. Gerade weil auf diesem Gebiet noch eine Reihe weiterer Forschungstätigkeiten über die zugrunde liegenden Mechanismen und Ursachen notwendig sind, wäre eine Betrachtungsweise von KEV, FSS und ISS als einheitliche Gruppe von Kleinwüchsen mit z. T. unterschiedlichen Ausprägungen (Extremen) empfehlenswert.

Außer Frage steht an dieser Stelle, dass es sich bei Idiopathischem Kleinwuchs, Familiärem Kleinwuchs, Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und KEV+Familiärem Kleinwuchs zumindest um sich in großen Teilen überlappende Populationen einzelner Betroffener handelt. Dies verdeutlicht die vorliegende Arbeit.

Die Erforschung möglicher genetischer Ursachen könnte ein besseres Verständnis der pathogenetischen Grundlagen dieser Krankheitsbilder liefern und besitzt einen hohen Stellenwert in der Entwicklung von Therapien dieser Krankheiten. Dies sollte nun vorrangiges Ziel sein.

6 Zusammenfassung

Kleinwuchs stellt den häufigsten Einweisungsgrund in der pädiatrisch endokrinologischen Sprechstunde dar. Viele dieser Patienten zeigen keine nachweisbaren medizinischen Ursachen für ihre geringe Körpergröße und werden als Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, Familiärer Kleinwuchs oder Idiopathischen Kleinwuchs diagnostiziert. Für die meisten dieser Patienten bleibt die Ätiologie ihres Kleinwuchses unbekannt obgleich vermutet wird, dass genetische Abweichungen den eigentlichen Grund hierfür darstellen.

In dieser retrospektiven Studie wird anhand eines Patientenkollektivs von 153 Patienten (100 Jungen, 53 Mädchen) mit den klinisch gestellten Diagnosen KEV, FSS und ISS untersucht, inwiefern sich die Krankheitsbilder qualitativ unterscheiden oder ob es Gemeinsamkeiten zwischen ihnen gibt. Es soll überprüft werden ob die allgemein anerkannten klinischen Definitionskriterien dieser Krankheitsbilder uneingeschränkt zutreffen. Die Patientendaten für diese Studie wurden Krankenakten entnommen. Da eine objektive Aufteilung in die einzelnen Diagnosegruppen angestrebt werden soll, wurde das Patientenkollektiv nach einheitlichen Kriterien neu definiert. Als Kriterien dienten ein verzögertes Knochenalter von mehr oder weniger als einem Jahr, eine Körpergröße unterhalb des dritten Perzentils sowie eine durchschnittliche Elterngröße unter- oder oberhalb des Schwellenwertes von 168 cm. In Ermangelung publizierter Schwellenwerte für die durchschnittliche Elterngröße legten wir diesen Wert anhand von Durchschnittsgrößen für Männer und Frauen fest. Zur besseren Abbildbarkeit von Patienten, die sowohl eine Komponente des Familiären Kleinwuchses als auch ein verzögertes Knochenalter von mehr als einem Jahr aufwiesen wurde die kombinierte Diagnose KEV+FSS vergeben. Die nachfolgenden Analysen wurden anhand dieser vier Diagnosegruppen durchgeführt.

In unserer Untersuchung konnten Körpergrößenunterschiede ($p = 0,009$) zwischen den Gruppen KEV und KEV+FSS ermittelt werden. Patienten mit KEV+FSS (Körperhöhen-SDS-Median: 2,26) haben die am stärksten beeinträchtigte Körpergröße. Zwischen den anderen Diagnosegruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Dass diese Patienten auf Grund ihrer geringen Größe früher in ärztliche Behandlung gelangen, konnte allerdings nicht bestätigt werden. Die Untersuchung von Gruppenunterschieden bei den elterlichen Körpergrößen ergibt für beide Elternteile hochsignifikante Unterschiede zwischen den Diagnosen ISS und FSS, ISS und KEV+FSS, KEV und FSS sowie FSS und KEV+FSS (alle p-Werte < 0,001). Da KEV häufig mit einer verzögerten Pubertät einhergeht wurde dieses Merkmal bei den Eltern der Patienten untersucht. Für die Väter konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Hingegen zeigte sich bzgl. eines verspäteten Menarchealters bei den Müttern ein signifikanter Unterschied zwischen ISS und FSS ($p = 0,043$). Die Mütter von ISS-Patienten hatten das höchste Menarchealter (\bar{x} 13,94 Jahre). Von KEV-Patienten wird oft behauptet, dass sie einen niedrigen BMI haben. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Behauptung. Es zeigen sich diesbezüglich signifikante Gruppenunterschiede zwischen KEV und ISS ($p = 0,008$) sowie zwischen KEV+FSS und ISS ($p = 0,035$). Die Untersuchung des Essverhaltens konnte diese Differenzen nicht unterstreichen. Die Analysen zu alters- und geschlechtsspezifischen Verteilungsmustern zeigten keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. Bezüglich der Auswirkung des Kleinwuchses, gemessen in Körperhöhen-SD-Werten, unterschieden sich die Geschlechter nicht signifikant.

Verglichen mit der bekannten Forschung zu nicht-pathologischen Normvarianten des gestörten Längenwachstums zeichnet sich die vorliegende Studie durch die große Vielfalt der untersuchten Merkmale aus. Unsere Vermutung, dass es sich bei den untersuchten Krankheitsbildern KEV, FSS und ISS um ein Kontinuum handelt kann weder eindeutig bewiesen noch ausgeschlossen werden. Besonders die gebildete Kombination aus den Diagnosen KEV und FSS ($n = 65$), die auch in zahlreichen anderen Publikationen erwähnt wird, schließt die Lücke zwischen den beiden sonst eigenständigen Diagnosen. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass es sich bei den Diagnosen KEV, FSS und ISS um ein großes Kollektiv handelt, das sich in vielen Teilbereichen überschneidet. Wir vermuten, dass die heterogene Gruppe der von uns untersuchten Kleinwüchse durch die bekannten klinischen Definitionen künstlich in eigene Krankheitsbilder unterteilt wird. Dies könnte die Suche nach möglichen gemeinsamen Ursachen für die Entstehung dieser Krankheiten erschweren.

Für zukünftige Untersuchungen zu den Ursachen des Kleinwuchses, insbesondere genetische Studien, ist aus unserer Sicht eine Subsumierung der einzelnen Diagnosen KEV, FSS und ISS unter der gemeinsamen Hauptdiagnose Idiopathischer Kleinwuchs sinnvoll.

7 Literaturverzeichnis

1. Rosenbloom, A.L., *Physiology of Growth*. Annales Nestlé, 2008. **65**: p. 97-108.
2. Stolecke, H.F., *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3rd ed. 1997: Springer Verlag. 619.
3. Rosenfeld, R.G., *Insulin-like growth factors and the basis of growth*. N Engl J Med, 2003. **349**(23): p. 2184-6.
4. Salmon, W.D., Jr. and W.H. Daughaday, *A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro*. J Lab Clin Med, 1957. **49**(6): p. 825-36.
5. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
6. Chicurel, M., *Whatever happened to leptin?* Nature, 2000. **404**(6778): p. 538-40.
7. Zotter, H., et al., *Leptin responses to insulin administration in children with short stature*. Metabolism, 2005. **54**(7): p. 862-5.
8. Ghizzoni, L., et al., *Leptin, cortisol, and GH secretion interactions in short normal prepubertal children*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3729-34.
9. Banerjee, I., et al., *Phenotypic variation in constitutional delay of growth and puberty: relationship to specific leptin and leptin receptor gene polymorphisms*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(1): p. 121-6.
10. Elmquist, J.K. and G.J. Stewler, *Physiology: do neural signals remodel bone?* Nature, 2005. **434**(7032): p. 447-8.

11. Silventoinen, K., et al., *Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women*. Am J Public Health, 2000. **90**(4): p. 627-30.
12. Pearson, K., *Biometry and Biometrika*. Science, 1903. **17**(432): p. 592-594.
13. Sedlmeyer, I.L., J.N. Hirschhorn, and M.R. Palmert, *Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(12): p. 5581-6.
14. Wehkalampi, K., et al., *Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 723-8.
15. Xu, J., et al., *Major recessive gene(s) with considerable residual polygenic effect regulating adult height: confirmation of genomewide scan results for chromosomes 6, 9, and 12*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(3): p. 646-50.
16. Ginsburg, E., et al., *Major gene control of human body height, weight and BMI in five ethnically different populations*. Ann Hum Genet, 1998. **62**(Pt 4): p. 307-22.
17. Geller, F., A. Dempfle, and T. Gorg, *Genome scan for body mass index and height in the Framingham Heart Study*. BMC Genet, 2003. **4 Suppl 1**: p. S91.
18. Dempfle, A., et al., *Evidence for involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via a genome-wide linkage study and subsequent association studies*. Hum Mol Genet, 2006. **15**(18): p. 2772-83.
19. Hirschhorn, J.N., et al., *Genomewide linkage analysis of stature in multiple populations reveals several regions with evidence of linkage to adult height*. Am J Hum Genet, 2001. **69**(1): p. 106-16.

20. Sale, M.M., et al., *Loci contributing to adult height and body mass index in African American families ascertained for type 2 diabetes*. *Ann Hum Genet*, 2005. **69**(Pt 5): p. 517-27.
21. Kimura, T., et al., *Genome-wide association analysis with selective genotyping identifies candidate loci for adult height at 8q21.13 and 15q22.33-q23 in Mongolians*. *Hum Genet*, 2008. **123**(6): p. 655-60.
22. Hirschhorn, J.N. and G. Lettre, *Progress in genome-wide association studies of human height*. *Horm Res*, 2009. **71 Suppl 2**: p. 5-13.
23. Sammalisto, S., et al., *Genome-wide linkage screen for stature and body mass index in 3.032 families: evidence for sex- and population-specific genetic effects*. *Eur J Hum Genet*, 2009. **17**(2): p. 258-66.
24. Kant, S.G., J.M. Wit, and M.H. Breuning, *Genetic analysis of short stature*. *Horm Res*, 2003. **60**(4): p. 157-65.
25. Rao, E., et al., *FISH-deletion mapping defines a 270-kb short stature critical interval in the pseudoautosomal region PAR1 on human sex chromosomes*. *Hum Genet*, 1997. **100**(2): p. 236-9.
26. Rao, E., et al., *Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome*. *Nat Genet*, 1997. **16**(1): p. 54-63.
27. Attie, K.M., *Genetic studies in idiopathic short stature*. *Curr Opin Pediatr*, 2000. **12**(4): p. 400-4.
28. Marchini, A., G. Rappold, and K.U. Schneider, *SHOX at a glance: from gene to protein*. *Arch Physiol Biochem*, 2007. **113**(3): p. 116-23.

29. Rappold, G., et al., *Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency*. J Med Genet, 2007. **44**(5): p. 306-13.
30. Jorge, A.A., et al., *SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(1): p. 130-5.
31. Babson, S.G. and D.S. Phillips, *Growth and development of twins dissimilar in size at birth*. N Engl J Med, 1973. **289**(18): p. 937-40.
32. Bierich, J.R., [*Puberty*]. Klin Wochenschr, 1981. **59**(17): p. 985-94.
33. Prader, A., et al., *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development*. Helv Paediatr Acta Suppl, 1989. **52**: p. 1-125.
34. Whincup, P.H., et al., *Age of menarche in contemporary British teenagers: survey of girls born between 1982 and 1986*. Bmj, 2001. **322**(7294): p. 1095-6.
35. Kahl, H., A. Schaffrath Rosario, and M. Schlaud, [*Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 677-85.
36. Pozo, J. and J. Argente, *Ascertainment and treatment of delayed puberty*. Horm Res, 2003. **60 Suppl 3**: p. 35-48.
37. Schmidt, R.F. and G. Thews, *Physiologie des Menschen*. 26., kplt überarb. u. aktualis. Aufl. ed, ed. R.F. Schmidt and G. Thews. Vol. 26. 1995: Springer, Heidelberg. 370-389.

38. Clarkson, J., et al., *Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge*. J Neurosci, 2008. **28**(35): p. 8691-7.
39. Ojeda, S.R., et al., *Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach?* Endocrinology, 2006. **147**(3): p. 1166-74.
40. Oakley, A.E., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, *Kisspeptin Signaling in the Brain*. Endocr Rev, 2009.
41. Frisch, R.E. and J.W. McArthur, *Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset*. Science, 1974. **185**(4155): p. 949-51.
42. Wauters, M., R.V. Considine, and L.F. Van Gaal, *Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator*. Eur J Endocrinol, 2000. **143**(3): p. 293-311.
43. Fruhbeck, G., S.A. Jebb, and A.M. Prentice, *Leptin: physiology and pathophysiology*. Clin Physiol, 1998. **18**(5): p. 399-419.
44. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Arch Dis Child, 1969. **44**(235): p. 291-303.
45. Lee, P.D. and R.G. Rosenfeld, *Psychosocial correlates of short stature and delayed puberty*. Pediatr Clin North Am, 1987. **34**(4): p. 851-63.
46. Holl, R.W., H. Schroder, and E. Heinze, *[Are short boys disadvantaged as adults? Follow-up of 77 men with constitutional growth delay and (or) familial short stature]*. Dtsch Med Wochenschr, 1991. **116**(24): p. 928-34.

47. Prader, A., [*Normal growth and disorders of growth in children and adolescents (author's transl)*]. *Klin Wochenschr*, 1981. **59**(17): p. 977-84.
48. Greulich, W.W. and I.S. Pyle, *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd ed. 1959, Stanford: Stanford University Press. 272.
49. Bayley, N. and S.R. Pinneau, *Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards*. *J Pediatr*, 1952. **40**: p. 423-441.
50. Tanner, J.M., et al., *Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children*. *Arch Dis Child*, 1983. **58**(10): p. 767-76.
51. Roche, A.F., H. Wainer, and D. Thissen, *The RWT method for the prediction of adult stature*. *Pediatrics*, 1975. **56**(6): p. 1027-33.
52. Hintz, R.L., *Final height prediction in constitutional growth delay*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001. **14 Suppl 6**: p. 1535-40.
53. Sperlich, M., O. Butenandt, and H.P. Schwarz, *Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay*. *Eur J Pediatr*, 1995. **154**(8): p. 627-32.
54. Zachmann, M., et al., *Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions*. *J Pediatr*, 1978. **93**(5): p. 749-55.
55. Bierich, J.R., *Constitutional delay of growth and adolescence*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1992. **6**(3): p. 573-88.
56. Knoop, U. and W. Weltersbach, [*The causes of short stature in children in ambulatory care*]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1989. **137**(1): p. 37-41.

57. Buchlis, J.G., et al., *Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(4): p. 1075-9.
58. Pasquino, A.M., et al., *Idiopathic short stature*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14 Suppl 2**: p. 967-74.
59. Gaethofs, M., et al., *Delayed dental age in boys with constitutionally delayed puberty*. Eur J Orthod, 1999. **21**(6): p. 711-5.
60. Brämswig, J.H., *Short and Tall Stature*. Annales Nestlé, 2008. **65**: p. 119-130.
61. Eiholzer, U., *Klein- und Großwuchs in der pädiatrischen Praxis*. Schweizer Medizinisches Forum, 2001. **38**: p. 938-943.
62. Tanner, J.M., *Normal growth and techniques of growth assessment*. Clin Endocrinol Metab, 1986. **15**(3): p. 411-51.
63. Ranke, M.B., *Wachstumsstörungen*. 11 ed. von Harnack Kinderheilkunde, ed. B. Koletzko. Vol. 11. 1999: Springer Verlag. 737.
64. Wollmann, H.A., *Zu klein bei Geburt (SGA)*. Monatsschr Kinderheilkd, 2004. **152**: p. 528-535.
65. Swanson, J., et al., *Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children With ADHD (MTA): part I: executive summary*. J Atten Disord, 2008. **12**(1): p. 4-14.
66. Lifshitz, F. and C. Cervantes, *Short Stature*. Pediatric Endocrinology ed. 1990, New York, NY: Marcel Dekker Inc. 10-15.
67. Cervantes, C. and F. Lifshitz, *Tubular bone alterations in familial short stature*. Hum Biol, 1988. **60**(1): p. 151-65.

68. Wilkins, L., *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. 1st ed. 1950, Springfield, Ill: Charles C Thomas.
69. Prader, A., *Delayed adolescence*. Clin Endocrinol Metab, 1975. **4**(1): p. 143-55.
70. Rosenfield, R.L., *Clinical review 6: Diagnosis and management of delayed puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(3): p. 559-62.
71. Argente, J., *Diagnosis of late puberty*. Horm Res, 1999. **51 Suppl 3**: p. 95-100.
72. Horner, J., A. Thorsson, and R. Hintz, *Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis*. Pediatrics, 1978. **62**(4): p. 529-534.
73. Abdenur, J.E., et al., *Alterations in spontaneous growth hormone (GH) secretion and the response to GH-releasing hormone in children with nonorganic nutritional dwarfing*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(3): p. 930-4.
74. Crowne, E.C., et al., *Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty*. Arch Dis Child, 1990. **65**(10): p. 1109-12.
75. Crowne, E.C., et al., *Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty*. Eur J Pediatr, 1991. **150**(10): p. 708-12.
76. Finkelstein, J.S., et al., *Osteopenia in men with a history of delayed puberty*. N Engl J Med, 1992. **326**(9): p. 600-4.
77. Moreira-Andres, M.N., et al., *Evaluation of radial bone mineral content in pre-pubertal children with constitutional delay of growth*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(6): p. 591-7.
78. Finkelstein, J.S., A. Klibanski, and R.M. Neer, *A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 1152-5.

79. Albanese, A. and R. Stanhope, *Does constitutional delayed puberty cause segmental disproportion and short stature?* Eur J Pediatr, 1993. **152**(4): p. 293-6.
80. De Luca, F., et al., *Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14 Suppl 2**: p. 953-7.
81. Finkelstein, B.S., et al., *Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2002. **156**(3): p. 230-40.
82. Allen, D.B., *Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden?* Pediatrics, 2006. **118**(1): p. 343-8.
83. Rapaport, R., *Adult height predictions for Constitutional Growth Delay, growth hormone treatment for idiopathic short stature and the FDA: are they related?* Horm Res, 2006. **65**(4): p. 197-9.
84. Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M. & Kunze, D., et al., *Perzentile für den Bodymass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.* Monatszeitschrift Kinderheilkunde, 2001. **149**: p. 807-818.
85. Tukey, J.W., *Exploratory Data Analysis (Addison-Wesley Series in Behavioral Science)*. 1977: Addison Wesley Pub Co Inc (Juni 1977).
86. Harms, V., *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. 6. völlig Neubearb. Aufl. ed. Vol. 6. völlig Neubearb. Aufl. 1992: Harms Verlag, W-2312 Kiel-Mönkeberg, Vossbarg 21. 286.
87. Bortz, J., *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Vol. 5., vollst. überarb. Aufl. 1999: Springer.

88. Hartung, J., *Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*. Vol. 14. 2005: Oldenbourg. 1004.
89. Rohn, R.D., *Comparative heights of mothers and fathers whose children are short*. Am J Dis Child, 1990. **144**(9): p. 995-7.
90. Sedlmeyer, I.L. and M.R. Palmert, *Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1613-20.
91. Poyrazoglu, S., et al., *Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005. **18**(2): p. 171-9.
92. Roberts, D.F., W. Wood, and S. Chinn, *Menarcheal age in Cumbria*. Ann Hum Biol, 1986. **13**(2): p. 161-70.
93. Bean, J.A., et al., *Variations in the reporting of menstrual histories*. Am J Epidemiol, 1979. **109**(2): p. 181-5.
94. Casey, V.A., et al., *Accuracy of recall by middle-aged participants in a longitudinal study of their body size and indices of maturation earlier in life*. Ann Hum Biol, 1991. **18**(2): p. 155-66.
95. Damon, A. and C.J. Bajema, *Age at menarche: Accuracy of recall after thirty-nine years*. Hum Biol, 1974. **46**(3): p. 381-4.
96. Kiess, W., et al., *Body fat mass, leptin and puberty*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13 Suppl 1**: p. 717-22.
97. Bideci, A., et al., *Leptin, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 levels in children with constitutional delay of growth*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002. **15**(1): p. 41-6.

98. Gill, M.S., et al., *Constitutional delay in growth and puberty (CDGP) is associated with hypoleptinaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(6): p. 721-6.
99. Solans, C.V. and F. Lifshitz, *Body weight progression and nutritional status of patients with familial short stature with and without constitutional delay in growth*. Am J Dis Child, 1992. **146**(3): p. 296-302.
100. Kulin, H.E., et al., *The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development*. Am J Clin Nutr, 1982. **36**(3): p. 527-36.
101. Dreizen, S., C.N. Spirakis, and R.E. Stone, *A comparison of skeletal growth and maturation in undernourished and well-nourished girls before and after menarche*. J Pediatr, 1967. **70**(2): p. 256-63.
102. Satyanarayana, K., et al., *Effect of nutritional deprivation in early childhood on later growth--a community study without intervention*. Am J Clin Nutr, 1981. **34**(8): p. 1636-7.
103. Hanning, R.M. and S.H. Zlotkin, *Unconventional eating practices and their health implications*. Pediatr Clin North Am, 1985. **32**(2): p. 429-45.
104. Wudy, S.A., et al., *Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index*. Pediatrics, 2005. **116**(1): p. e52-7.
105. Wright, C. and E. Birks, *Risk factors for failure to thrive: a population-based survey*. Child Care Health Dev, 2000. **26**(1): p. 5-16.
106. Haqq, A.M., et al., *Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(1): p. 174-8.

107. Lanes, R., et al., *Are constitutional delay of growth and familial short stature different conditions?* Clin Pediatr (Phila), 1980. **19**(1): p. 31-3.
108. Groell, R., et al., *The reliability of bone age determination in central European children using the Greulich and Pyle method.* Br J Radiol, 1999. **72**(857): p. 461-4.

8 Publikationsliste

8.1 Kongressbeitrag

Schröter F, Dempfle A, Hagemann S, Ringler G, Gortner L, Wudy S, Hebebrand J., Relationship between different clinical diagnoses of short stature: implications for genetic studies. 14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik. Marburg, 1. bis 4. Oktober 2003, medgen 15, Heft 3, 2003, S. 256-257

9 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Marburg:

Aumüller, Basler, Daut, Geus, Goerg, Grau, Grzeschik, Hebebrand, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Maisch, Moll, Müller, Oertel, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Seitz, Steininger, Wagner, Weihe, Werner, Westermann

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Heidelberg/Mannheim:

Hörmann, Post, Scharf, Singer