

Knochenalterassoziierte IGF-I und IGFBP-3 Befunde
Wertigkeit in der Diagnostik der Entwicklungsverzögerung

Christina Maria Grosse

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser

Knochenalterassoziierte IGF-I und IGFBP-3 Befunde Wertigkeit in der Diagnostik der Entwicklungsverzögerung

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Christina Maria Grosse
geboren in Timisoara/ Rumänien

2008

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. med. Detlef Kunze

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung:

13. November 2008

meiner Familie

meinen Eltern

	Seite
I. Inhaltsverzeichnis	5
II. Einleitung	8
III. Theoretische Grundlagen	10
1.1. Wachstum	10
1.2. Varianten und Grenzsituationen normalen Längenwachstums	11
1.3. Dokumentation des Längenwachstums	12
1.3.1. Somatogramm und Perzentilenkurve	13
1.4. Klinische Definitionen	15
1.5. Relation Knochenalter zu chronologischem Alter	19
2.1. Kleinwuchs und konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	20
2.2. Diagnostik des Kleinwuchses	22
3.1. Wachstumshormon, die IGFs und deren Bindungsproteine	24
3.1.1. Das Wachstumshormon	24
3.1.2. IGF-I und IGF-II oder die « Insulin-like growth factors »	27
3.1.3. Insulin-like growth Faktor I	28
3.1.4. Insulin-like growth Faktor II	33
3.1.5. Die Bindungsproteine	34
3.2. Interaktion zwischen IGF-I, IGF-II und IGFBP -3	37
3.3. Wachstumshormon Funktionstests/ Bestimmungsmethoden für IGF-I und IGFBP-3	38
3.3.1. Endokrinologische Testverfahren	38
3.3.1.1. GHRH Test	38
3.3.1.2. Arginininfusionstest	39
3.3.1.3. Clonidintest	39

3.3.1.4.	Insulininduzierte Hypoglykämie	40
3.3.1.5.	Profilbestimmung von Wachstumshormon	40
3.3.2.	Messung der IGF und deren Bindungsproteine	41
IV.	Ziel der Arbeit	43
V.	Material und Methodik	44
1.1.	Patienten	44
1.2.	Stimulationstests	46
1.3.	Assays	46
1.4.	Statistische Auswertung	49
VI.	Ergebnisse	50
1.1.	Deskriptive Statistiken	50
1.2.	Zerlegung der Daten nach vorgegebenen Kategorien	52
1.3.	Zerlegung der Daten nach Lebensjahren	53
1.4.	IGF I und IGFBP-3 innerhalb gleich starker Gruppengrößen	56
1.5.	IGF I und IGFBP-3 in der Kategorie « chronologisches Alter » nach vorgegebenen Altersgruppen	59
1.6.	IGF I und IGFBP-3 in der Kategorie « Knochenalter » nach vorgegebenen Altersgruppen	60
1.7.	Vergleich zwischen den Kategorien in den vorgegebenen Altersgruppen für IGF- I	61
1.8.	Vergleich zwischen den Kategorien in den vorgegebenen Altersgruppen für IGFBP-3	62
1.9.	Vergleich der Referenzwerte (Hersteller und in Haus Labor) mit eigenen Daten für IGF-I	63
VII.	Diskussion und Schlussfolgerung	65
VIII.	Zusammenfassung	69
IX.	Literaturverzeichnis	70

X.	Abkürzungen	81
XI.	Tabellen	82
XII.	Curriculum vitae	98
XIII.	Danksagung	100

II. Einleitung

Wachstum als biologisches Phänomen bedeutet die Zunahme von Größen und ist somit ein grundlegendes Ereignis der Entwicklung. Wachstumsfördernde Faktoren setzen intakte Stoffwechselabläufe voraus, welche wiederum von allgemeinen (wie z.B. der ausgewogenen Zufuhr von Mineralien, Kohlenhydrate, Fett und Eiweiß) und speziellen Faktoren (wie z.B. physisches Wohlbefinden) beeinflusst werden.

Für ein intaktes Wachstum muss eine normale Wachstumspotenz des Gesamtorganismus gewährleistet sein, ohne Störungen wie Krankheiten, welche die biologische Entwicklung längere Zeit beeinträchtigen können.

Das Längenwachstum gilt im Kindes- und Jugendalter als indirektes Maß für die Entwicklung. Hier ist die unmittelbare Entwicklung des Kindes erkennbar und messbar und ist somit ein integrativer Parameter für die Qualität individueller biologischer Abläufe.

Kinder und Jugendliche empfinden eine Abweichung ihrer Größe als Einschränkung ihrer Möglichkeiten, sogar als Minderwertigkeit. Knaben leiden unter Kleinwuchs, Mädchen unter Großwuchs. Soziale Akzeptanz und Erfolg sind eng mit Normen verbunden, auch hinsichtlich der Körpergröße.

Eine auffallende Abweichung von der Durchschnittslänge führt dazu, dass Eltern ihre Kinder immer häufiger in der Endokrinologischen Ambulanz vorstellen. Bei 50-80 Prozent der Kinder, welche mit einem Kleinwuchs vorgestellt werden, liegt meistens eine Normvariante vor. Entweder handelt es sich hierbei um einen familiären Kleinwuchs oder aber um eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

Bei beiden Entitäten liegt die Ist-Länge im unteren Perzentilenbereich, wobei beim familiären Kleinwuchs das Knochenalter dem chronologischen Alter entspricht. Im Falle der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KeV) ist das Knochenalter in bezug auf das chronologische Alter retardiert.

Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung oder auch „constitutional delay of growth and development“ (puberty) [97] wird mit einer Häufigkeit von ca. 2, 5% im 2. Lebensjahrzehnt angetroffen und kommt bei ca. 40 % der vorgestellten Jugendlichen vor.

Von entscheidender Bedeutung in der Diagnosestellung der KEV ist die präzise Belegung der Diagnose unter anderen durch die Bestimmung von IGF-I und IGFBP-3. Beide Parameter gelten als Indikatoren für die Sekretion des Wachstumshormons.

Die Bestimmung dieser Parameter hat sich in den letzten Jahren zu einem viel verwendeten Instrument in der Diagnose des Kleinwuchses entwickelt.

IGF-I und IGFBP-3 unterliegen dem Einfluss einer Vielzahl von Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind, unter der Voraussetzung einer gesunden Population, das chronologische Alter und das Geschlecht. Als Folge dieser Erkenntnis wurden geschlechtsspezifische, altersabhängige Referenzwerte sowohl für IGF-I und IGFBP-3 erstellt.

Ziel dieser Arbeit war es, zum einen die Erstellung von knochenalterassozierten Normwerten für IGF-I und IGFBP-3, zum anderen der Vergleich zwischen den ermittelten Werten und den bereits existierenden (auf das chronologische Alter bezogene IGF-I und IGFBP-3 Werte) anzustreben um hieraus die Wertigkeit der knochenalterassozierten IGF-I und IGFBP-3 Werte in der Diagnostik des Kleinwuchses zu ermitteln.

III. Theoretische Grundlagen

1.1. Wachstum

Wachstum ist eine dynamische Größe, etwas Veränderliches. Am schnellsten wächst der Mensch intrauterin. Zum Zeitpunkt der Geburt hat er bereits 28-30% der endgültigen Körperlänge erreicht. Zu Beginn der Pubertät beschleunigt sich das Längenwachstum und sinkt am Ende der Pubertät auf Null, die **Endgröße** ist somit erreicht.

Ein Parameter, der in diesem Zusammenhang wichtig erscheint ist die **Wachstumsrate**. Sie gibt Auskunft über die Schnelligkeit des Wachstums. Die Wachstumsrate wird in cm/Jahr angegeben. Um jahreszeitliche Schwankungen zu vermeiden sind idealerweise zwei Messungen pro Jahr zu empfehlen.

Die Körpergröße besitzt in unserer Gesellschaft einen entscheidenden Stellenwert. Die Körpergröße beeinflusst die psychosoziale Entwicklung eines Kindes in einem entscheidenden Maße. Jugendliche, vor allem männliche Jugendliche, mit einer geringen Körpergröße haben es zum Teil deutlich schwerer sich in der Gruppe zu behaupten. Somit stellt das Längenwachstum eine gewichtige Rolle in der pädiatrischen Sprechstunde. Desweiteren sind Wachstum und Gewichtszunahme nicht nur beim Säugling ein wichtiger Parameter für das Wohlergehen und die Entwicklung der Kinder. Selbst bei älteren Kindern können ein ungenügendes Wachstum und eine verzögerte Entwicklung erste Zeichen einer chronischen Erkrankung darstellen.

Die Größe eines Kindes lässt sich einerseits innerhalb der Familie betrachtet und andererseits im Vergleich mit den Gleichaltrigen der Bevölkerungsgruppe.

Die Körpergröße ist hauptsächlich genetisch festgelegt.

Die Art der Vererbung der Körpergröße ist weitgehend unbekannt. Es wurde berechnet, dass Informationen für die Endgröße an mindestens 4 verschiedenen Stellen des Erbgutes lokalisiert sind.

Die **Zielgröße** ist die Größe abgeleitet von der Größe der Eltern, welche Ausdruck des genetischen Wachstumspotentials ist.

Die Zielgröße wird nach folgender Formel berechnet

$$\text{Zielgröße: } \frac{\text{Größe des Vaters} + \text{Größe Mutter}}{2} \quad \begin{array}{l} \text{für Mädchen} - 6,5\text{cm} \\ \text{für Jungen} + 6,5\text{cm} \end{array}$$

Die **Wachstumsgeschwindigkeit** gibt den Zuwachs des Längenwachstums in cm/Jahr an. Zur Bestimmung kurzfristiger Veränderungen bedient man sich der **Knemometrie**. Diese stellt ein Untersuchungsverfahren dar, welches die Messung des Längenwachstums innerhalb kurzer Zeitabstände ermöglicht. Dadurch können individuelle Variationen des Wachstums gezeigt werden, wie z. B. die saisonale Oszillationen sowie spontane Kurzzeitänderungen bedingt durch andere Faktoren.

1.2. Varianten und Grenzsituationen normalen Längenwachstums

Es gibt mehrere Varianten und Formen des Längenwachstums wie z.B. den normalen Kleinwuchs, die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung oder den familiären Großwuchs.

Vom **normalen Kleinwuchs** spricht man, wenn die somatographischen Maße zwar im familiären Bereich, jedoch unter dem Normbereich liegen. Das Knochenalter entspricht dem Lebensalter. Es bestehen keine hormonellen Störungen [97].

Ein **normaler Großwuchs** liegt vor, wenn die Körpergröße über dem oberen Normbereich liegt. Das Längenalter ist dem chronologischen Alter voraus. Es besteht fast immer eine familiäre Prädisposition. Das Knochenalter ist entsprechend und es liegen keine endokrinologischen Störungen vor. [97]

Die **konstitutionelle Entwicklungsverzögerung** (im Englischen „constitutional delay of growth and puberty“) liegt definitionsgemäß dann vor, wenn die Istlänge unterhalb der 3. Perzentile liegt. Generell kann man davon ausgehen, dass sie eine Variante der Norm darstellt.

Konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung liegt bei einer familiären Frühentwicklung der Pubertät vor.

Der **idiopathische Kleinwuchs** (im Englischen „idiopathic short stature“) ist ein primordiales Kleinwuchs ohne Syndromcharakter. Hierbei handelt es sich um Kinder, die im Bezug auf ihr Knochenalter kleinwüchsig sind. Voraussetzung für die Erstellung dieser Diagnosen sind genaue differential-diagnostische Überlegung und gezielte Untersuchungen zum Ausschluss anderer Ursachen bzw. Krankheitsbilder.

1. 3. Dokumentation des Längenwachstums

Um die aktuelle Körpergröße eines Kindes zu beurteilen, muss man sie mit entsprechenden Normwerten vergleichen. In allgemeinen beziehen sich diese auf das chronologische Alter und setzen voraus, dass chronologisches und biologisches Alter übereinstimmen. Die Normwerte sollten aus einer vergleichbaren Population stammen, wie z.B. die Untersuchung von Kindern und Jugendliche aus ethnographisch gleichwertigen Populationen. Longitudinal somatographische Studien, welche Messwerte von Körperlänge und Gewicht enthalten werden Perzentilenkurve genannt.

In den letzten Jahren wurde durch zahlreiche Studien die Komplexität des Wachstums als Entität unterstrichen, welches sich zum Beispiel in das Infancy-childhood-puberty-Modell von Karlberg widerspiegelt [9].

Dies beruht auf die Feststellung, dass die Wachstumskurve, vom letzten Drittel der Schwangerschaft an bis hin zum Erwachsenenalter, in sich 3 Komponenten vereint:

- a. eine sogenannte „infancy component“, abhängig von der Nahrung
- b. eine „childhood component“, abhängig von der physiologischen Regulation und Sekretion des Wachstumshormons und
- c. eine „puberty component“, welche am meisten abhängig von dem Synergismus zwischen Wachstumshormon und Sexualsteroiden ist.

Das ICP Modell ermöglicht die frühzeitige Erfassung von Störungen der hormonal-metabolischen Homöostase in ihrer auxiologischen Auswirkung.

1.3.1. Somatogramm und Perzentilenkurve

Das **Somatogramm** ist eine Dokumentationsform der Kindesentwicklung bei der das chronologische Alter, das Längenmaß und das Körpergewicht in jeweils senkrecht und parallel angeordneten Kolonnen aufgelistet sind. Im Normalfall bildet die Verbindung zwischen chronologischem Alter und die zugeordneten Mittelwerte von Körperlänge und Körpergewicht eine waagerechte Linie.

Perzentilendokumentation ist eine Form der Dokumentation in der die 50. Perzentile den Medianwert einer Gruppe bildet. Die gemessenen Werte für Länge und Gewicht werden genauer charakterisiert, je nachdem auf welcher Perzentile sie sich befinden. Perzentilenkurven eignen sich besonders für eine longitudinale Dokumentation des Wachstums (dynamisch). Ein Perzentilensprung gibt immer Anlass für eine sorgfältige Analyse.

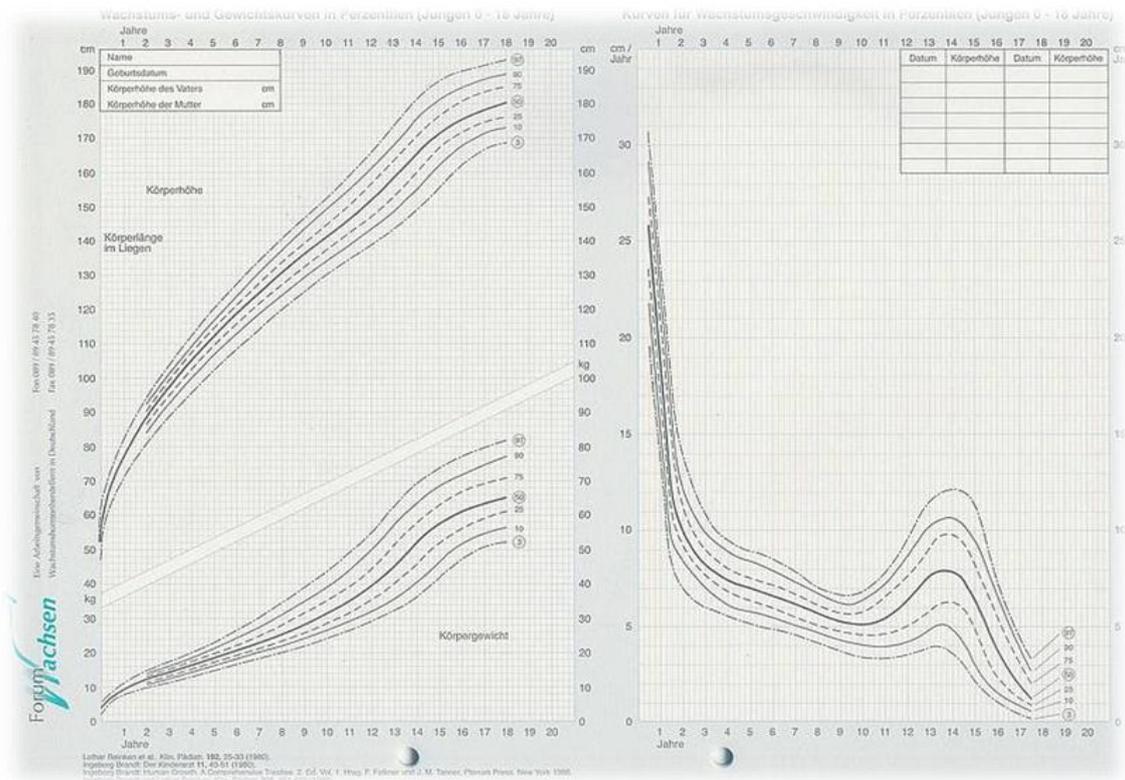


Abb. 1: Perzentilenkurve für Jungen

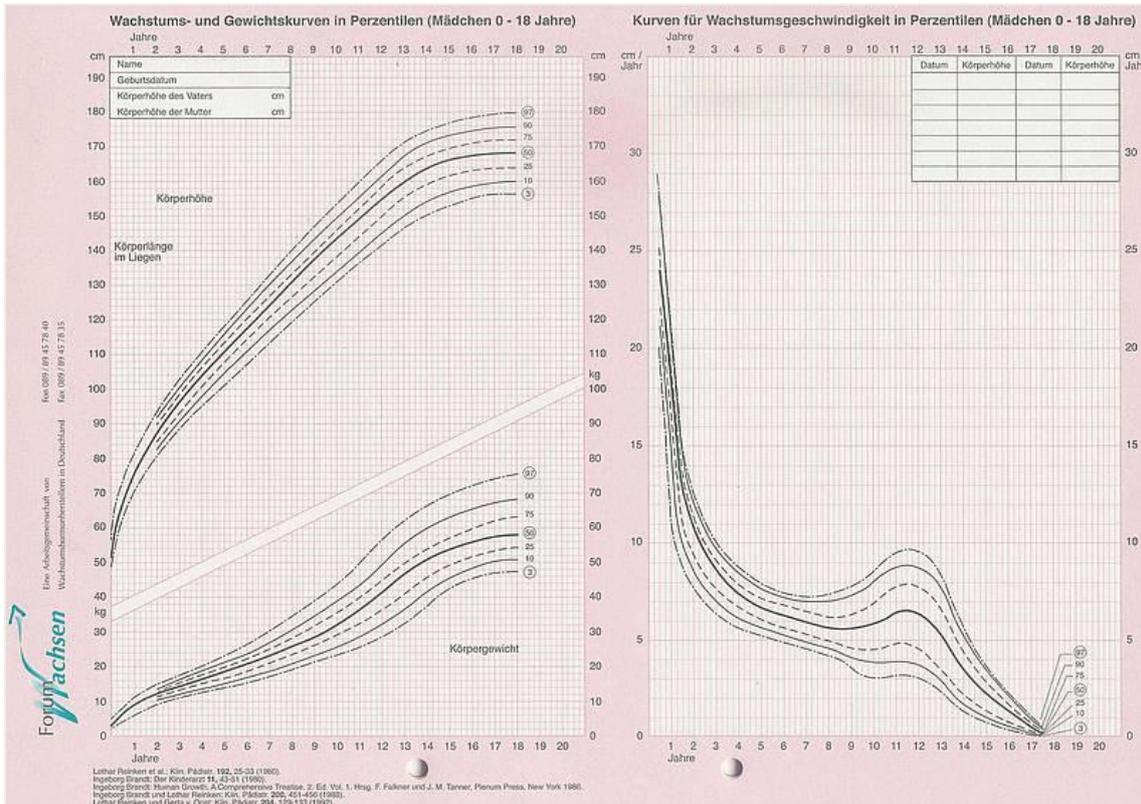


Abb. 2: Perzentilenkurve für Mädchen

Standardisierte Normabweichung = standard deviation score – dadurch wird bestimmt, in welchem Umfang ein individueller Parameter vom Mittelwert(z.B. Körperlänge) abweicht. Das ermöglicht den Vergleich von Daten unabhängig vom Alter des Kindes.

Formel für SDS :

$$(x_i - x_{ca}) / SD(ca)$$

x_i = Länge des Patienten

$x(ca)$ = chron. Alter

$SD(ca)$ = Standardabweichung für das chronologische Alter

1.4. Klinische Definitionen

Im Allgemeinen werden auf das chronologische Alter bezogene Bezeichnungen gebraucht.

Kleinwüchsig sind definitionsgemäß Kinder, deren Größe zwischen der 3. und 10. Perzentile liegt.

Ein Großwuchs liegt dann vor, wenn das Längenmaß zwischen der 90 und 97. Perzentile liegt.

Minderwuchs besteht bei einer Länge unterhalb der 3 Perzentile, Hochwuchs bei einer Länge oberhalb der 97 Perzentile[97].

Aufholwachstum (catch up growth) ist ein gegenüber der Norm verstärktes Wachstum, das nach Beseitigung der Ursache eines verminderten Wachstums zu beobachten ist. Dem gegenüber hat sich im medizinischen Sprachgebrauch das „catch down growth“ eingebürgert, was soviel heißt, dass beim Absetzen einer wachstumsfördernden Therapie ein Abfall der Wachstumsrate eintreffen kann.

Das **Längenalter** und **Längengewicht** sind Begriffe, welche das Alter zu dem das gemessene Längenmaß oder das Gewicht der 50 Perzentile entspricht, definieren.

Das **Knochenalter** ist eine Art summativer Parameter für die biologischen Wachstums- und Differenzierungsvorgänge. Es stellt ein Maß für die biologische Reifung des Organismus während der Wachstumsphase dar.

Wachstumsgeschwindigkeit oder „growth velocity“ gibt den Zuwachs des Längemaßes in cm/Jahr an (siehe Abb.1. und 2.)

Ist - Länge = ist die Länge in cm zum Zeitpunkt der Messung

Soll - Länge = Länge in cm auf der 50. Perzentile

Endlänge = Körpergröße zum Zeitpunkt des abgeschlossenen Wachstums

Vom **familiären (idiopathischer) Kleinwuchs** spricht man, wenn die somatographischen Maße im unteren Normbereich liegen, jedoch diese im familiären Bereich liegen. Das Knochenalter entspricht dem Lebensalter. Es bestehen keine hormonellen Störungen.

Familiärer Hochwuchs liegt vor, wenn die Körpergröße über dem oberen Normbereich liegt. Das Längenalter ist dem chronologischen Alter voraus. Es besteht fast immer eine familiäre Prädisposition. Das Knochenalter ist entsprechend und es liegen keine endokrinologischen Störungen vor. Der familiäre Großwuchs bedarf keiner unmittelbaren Therapie. Die Indikation zur Hormontherapie und Eingriff in das Längenwachstum jedes einzelnen Kindes, sollte sorgfältig und nach reichlicher Überlegung durchgeführt werden und die entsprechenden Richtlinien und

Orientierungsdaten folgend, da es sich bei diesen Jungen und Mädchen nicht um Patienten im klassischem Sinne handelt [97].

Unter regelhaften Bedingungen entspricht das Knochenalter dem Lebensalter d. h. dem chronologischen Alter. Eine Abweichung des Knochenalters bedeutet demnach eine Abweichung des biologischen Alters vom Lebensalter.

Das **Knochenalter** wird mit Hilfe von speziellen Atlanten bestimmt. International wird der Atlas von Greulich und Pyle mit Abstand am meisten verwendet. Das Verfahren der Knochenalterbestimmung mit Hilfe von Atlanten beruht auf der Tatsache, dass radiologisch nachweisbare Reifemerkmale der Hand, wie z.B. die Verknöcherung der Ossifikationszentren und der Epiphysenschluss, die Entwicklung der biologischen Reife des gesamten Körpers widerspiegeln.

1937 veröffentlichte Todd den Atlas der Skelettreifung. Auf diesem basierend entwickelten Greulich und Pyle den „Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist“ [Greulich, Pyle 1959] um später zusammen mit Waterhouse eine Kurzform mit einzelnen Standards für beide Geschlechter zu verfassen. [43]

Es ist der am weitesten verbreitete Atlas. Die Angaben im Atlas beruhen auf einem amerikanischen Kollektiv. Es beinhaltet 31 Standardröntgenbilder von Jungen und 29 von Mädchen. Zusätzlich sind zu jeder Röntgenabbildung der linken Hand die Charakteristika der wesentlichen Reifungsvorgänge sowie das individuelle Knochenalter jedes einzelnen dargestellten Knochenkerns aufgeführt. Der Vergleich der zu befundenden Röntgenaufnahme mit den Standardbeispielen ermöglicht die Festlegung des Knochenalters. Überwiegend wird die sogenannte Inspektionsmethode praktiziert. Das Knochenalter wird von dem Standard übernommen, welcher dem Röntgenbild am ähnlichsten ist.

Im Atlas von Greulich und Pyle wird für die Knochenalterbestimmung die konventionelle Röntgenaufnahme der linken Hand dorso-volar unter Einschluss der Radius- und Ulnaepiphyse hinzugezogen (Abb. 3). Ausgewertet wird der Grad der Ossifikation der knorpelig angelegten Handwurzelkerne, sowie die Ossifikation der Epiphysenkerne des Radius und der Ulna. Ein weiterer Parameter ist der Epiphysenfugenschluss der Röhrenknochen der Mittelhand und der Finger während der Pubertät.

Man entschied sich für eine Rö-Aufnahme der linken Hand und nicht der rechten Hand u.a. aufgrund der Tatsache, dass es in der Population die Rechtshänder überwiegen und somit eine Verletzung der rechten Hand häufiger zu erwarten wäre. Ein weiterer Aspekt war die Tatsache, dass es keinen wesentlichen Unterschied in der Entwicklung der Knochenkerne in beiden Händen beobachtet wurde.

In den allermeisten Fällen stimmt das Knochenalter in der Rö Aufnahme mit einem der Standards im Atlas überein. In Ausnahmefällen, wenn das Knochenalter sich zwischen zwei Standards

befindet, wird dies auch in der Knochenalterbestimmung berücksichtigt. Im Falle einer Dissoziation wird ein Mittelwert zwischen den Standards errechnet. Dies ist der Fall, wenn der Reifegrad der Handwurzelknochen und der übrigen Handknochen unterschiedlich sind.

Selten oder kaum angewendet wird die sogenannte knochenspezifische Methode. Im zweiten Teil des Atlas (Maturity indicators of individual bones and epiphysis) werden mehrere Entwicklungsstadien beschrieben und Vergleichsskizzen vorgestellt. Jedes Entwicklungsstadium wird einem Knochenalter zugeordnet. Das Knochenalter in der Röntgenaufnahme wird ermittelt, indem anhand der Skizzen und Beschreibungen das Alter jedes Epiphysenkerns einzeln bestimmt wird (bone by bone method). Der Mittelwert der einzelnen Knochenalter ergibt das Skeletalter.

Eine Adaptation der Werte an die deutsche Population enthält die Tabelle nach Kemperdick, welche in der täglichen Routine wenig eingesetzt wird.

Tanner und Whitehouse entwickelten ein Score System. Dabei wird jedem Entwicklungsstadium des Epiphysenkerns ein Punktwert zugeordnet. Der Atlas beinhaltet Beschreibung von Stadienkriterien, Vergleichsröntgenbilder und Skizzen. Die Summe der Punkte ergibt das Knochenalter. Dieser enthält unter anderem eine Option zur prospektiven Schätzung der Endgröße.

Mit Hilfe der Methode nach Tanner - Whitehouse [98] kann ein dissoziertes Knochenwachstum, ähnlich der bone by bone Methode von Greulich - Pyle besser erfasst werden. Die Normwerte im Atlas wurden zum größten Teil aus Longitudinalstudien von englischen Kindern der 60. und 70. Jahre gewonnen. Weitere Methoden der Knochenalterbestimmung, welche im klinischen Alltag eher seltener angewandt werden, sind zum Beispiel die Methode nach Thiemann und Nitz (1991)[100], welche sich an metrischen Parametern orientiert. Der Aufbau des Atlas ist dem von Greulich und Pyle [43] ähnlich.

Eine weitere Methode ist diejenige von Hernandez. Hier wird aufgrund der Unreife der Knochenkerne in den ersten 2 Lebensjahren, das Knochenskelett des Fusses zur Knochenalterbestimmung herangezogen. Ähnlich wie bei Tanner und Whitehouse wurde hier ein Scoresystem entwickelt.

In einer Arbeit von Schmidt et al [91] wurde die Anwendung der Methode nach Greulich und Pyle und nach Thiemann-Nitz in einer Gruppe von 649 deutschen Kinder verglichen. Man fand heraus, dass beide Methoden für eine forensische Knochenalterbestimmung gleich gut geeignet sind.

In der Arbeit von Grolle et al [44] wurde ein Unterschied in der Beurteilung des Knochenalters zwischen Kinderradiologen und Radiologen festgestellt. Desweiteren korrelierte die Genauigkeit in der Knochenalterbestimmung mit der Erfahrung des Befunders, der Unterschied war jedoch mit 5 % statistisch nicht relevant.

In einer weiteren Arbeit von Van Rijn [101] kam man zu dem Schluss, dass der Atlas von Greulich und Pyle auch heute noch ein verlässliches Instrument zur Knochenalterbestimmung ist.

Es benötigt viel Erfahrung um das Knochenalter mit Hilfe der Atlanten zu bestimmen, vor allem wenn eine Dissoziation vorliegt. Eine geringe Dissoziation zwischen chronologischem und biologischem Alter ist physiologisch. Diese beträgt bis zum Lebensalter von 7 Jahre ca. 6 Monate(+/-) und danach ca. 1 Jahr (+/.) Größere Abweichungen bedürfen einer Abklärung.



Skeletal Age of Individual Bones

Distal End of Radius	6 yr. 3 mo.	Proximal Phalanx I	6 yr. 0 mo.
Distal End of Ulna	6 yr. 10 mo.	Proximal Phalanx II	6 yr. 0 mo.
		Proximal Phalanx III	6 yr. 0 mo.
Capitate	6 yr. 0 mo.	Proximal Phalanx IV	6 yr. 0 mo.
Hamate	6 yr. 0 mo.	Proximal Phalanx V	6 yr. 0 mo.
Triquetral	6 yr. 0 mo.		
Lunate	6 yr. 8 mo.	Middle Phalanx II	6 yr. 0 mo.
Scaphoid	6 yr. 4 mo.	Middle Phalanx III	6 yr. 0 mo.
Trapezium	7 yr. 0 mo.	Middle Phalanx IV	6 yr. 0 mo.
Trapezoid	6 yr. 4 mo.	Middle Phalanx V	5 yr. 8 mo.
Metacarpal I	6 yr. 0 mo.	Distal Phalanx I	6 yr. 0 mo.
Metacarpal II	6 yr. 0 mo.	Distal Phalanx II	6 yr. 0 mo.
Metacarpal III	6 yr. 0 mo.	Distal Phalanx III	6 yr. 0 mo.
Metacarpal IV	6 yr. 0 mo.	Distal Phalanx IV	6 yr. 0 mo.
Metacarpal V	6 yr. 0 mo.	Distal Phalanx V	6 yr. 0 mo.
		Pisiform	*
		Adductor Sesamoid of Thumb	*
		Flexor Sesamoid of Thumb	*

* These centers are still cartilaginous at this stage of development.

Abb. 3 Beispiel aus Greulich und Pyle Standard männlich - Knochenalter 6 Jahre

1. 5. Relation Knochenalter zu chronologischem Alter

Im Vergleich zum chronologischen Alter des Patienten ergeben sich bei der Beurteilung des Knochenalters insgesamt 4 Möglichkeiten:

A. Das Knochenalter ist altersentsprechend (häufigste Form)

B. Das Knochenalter ist akzeleriert (Knochenalter > chronologischem Alter):

- bei der konstitutionellen Entwicklungsbeschleunigung (am häufigsten)
- wenn ein Überschuss an Sexualsteroiden vorliegt
- Hyperthyreose

C. Das Knochenalter ist retardiert (Knochenalter < chronologischem Alter) wie z.B.

- bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (am häufigsten)
- Ernährungsfehler
- chronische Infektionen
- angeborene Herzfehler
- Endokrinopathien
- Lebererkrankungen
- Lungenerkrankungen (Asthma, Mukoviszidose)
- Bluterkrankungen (schwere Anämie, Thalassämie)
- Darmerkrankungen (Zöliakie), Nierenerkrankungen
- psychosoziale Faktoren
- manchmal auch im Falle von Knochenerkrankungen wie z. B. Rachitis, Osteogenesis imperfecta, Skelettdysplasie

Eine Retardierung des Knochenalters kann kombiniert mit Kleinwuchs auftreten im Rahmen:

- chromosomaler Störungen (Ullrich -Turner Syndrom, Down Syndrom)
- fetaler Mangelernährung
- bei Virusembryopathien
- Alkoholembryopathien
- eines Silver-Russell Syndroms

D. Das Knochenalter ist durch Unregelmäßigkeiten im Auftreten der Knochenkerne nicht eindeutig bestimmbar. Das wird als dissoziiertes Knochenalter genannt. Dies kann vorliegen im Falle von:

- Pubertas Praecox mit stärkerem Knochenaltervorsprung
- unbehandelter Zöliakie
- geistig behinderte Kinder(Chromosomenanomalie, Erkrankungen des ZNS sowohl hereditär als auch erworben)

2.1. Kleinwuchs und Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung liegt dann vor, wenn die Ist-länge (aktuelle Körperlänge) unterhalb der 3.Perzentile liegt, keine organische oder psychische Erkrankung vorliegt und eine positive Familienanamnese zu verzeichnen ist. Generell kann man davon ausgehen, dass sie eine Variante der Norm darstellt. Trotzdem ergeben sich hieraus spezielle Aspekte, wie z.B. der psychosoziale Druck.

Die Diagnose wird meist gegen Ende des ersten Lebensjahrzehntes gestellt. Hauptkriterium ist die verzögerte biologische Entwicklung nachweisbar durch das retardierte Knochenalter. Diese ist um meist mehr als 1,5 Jahre vor der Pubertät und um mehr als 2 Jahre nach Beginn der Pubertät retardiert. Der Rückstand kann bis zu 4 Jahre betragen. Zudem entspricht das Knochenalter meist dem Längenalter.

Die Wachstumsgeschwindigkeit liegt in der Norm. Die Pubertät ist verzögert und tritt bei pubertätsreifen Knochenalter ein. Eine endokrinologische Störung kann ausgeschlossen werden. Eine mittlere Längeneinbuße von 3-5 cm der zu erwartenden Endlänge wird beobachtet.

Differentialdiagnostisch muss an die neurosekretorische Dysfunktion für Wachstumshormon (NSD) und im Pubertätsalter an den zentralen Hypogonadismus gedacht werden.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die KEV durch weiterführende endokrinologische Untersuchungen von einer hormonellen Störung abgegrenzt werden sollte.

Konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung bedeutet eine familiäre frühe Entwicklung mit früher Pubertät.

Idiopathischer Kleinwuchs nennt man eine Wachstumsstörung ohne erkennbare Ursache. Es handelt sich hierbei um Kinder, welche im Bezug auf ihr Knochenalter kleinwüchsig sind (Knochenalter meist = chronologischem Alter).

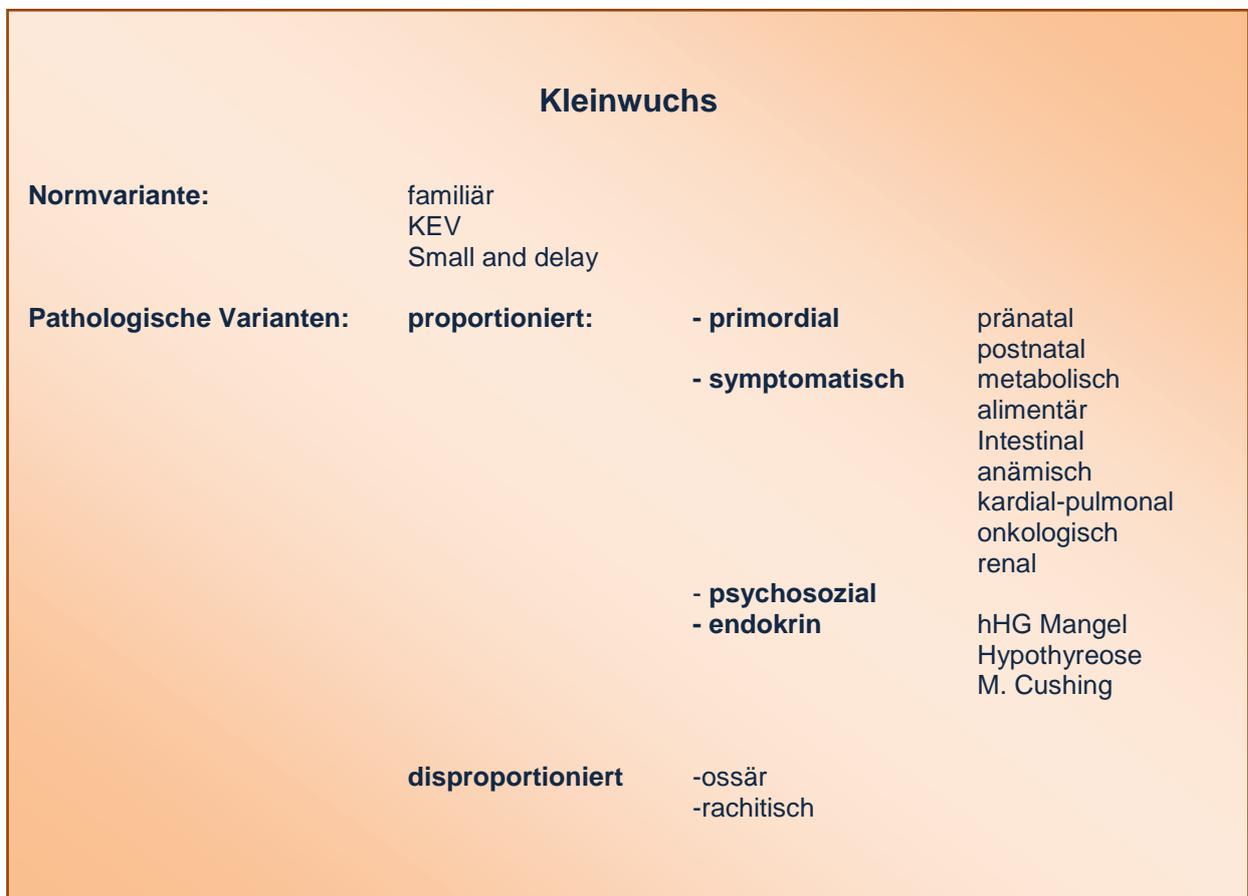


Abb. 4: Schema mit Klassifikation des Kleinwuchses nach Braun (1996)

2. 2. Diagnostik des Kleinwuchs

Normal wird die Körpergröße eines Kindes bezeichnet, wenn sie zwischen der 3. und der 97. Perzentile liegt.

Ein Kind dessen Körpergröße unter der 3. Perzentile liegt ist definitionsgemäß kleinwüchsig.

Das Aufzeichnen einer individuellen longitudinalen Wachstumskurve in die vorgegebenen Perzentilenkurven erlaubt eine Aussage über die Wachstumsdynamik und Wachstumsgeschwindigkeit.

Voraussetzung für die adäquate Diagnostik des Kleinwuchses ist eine exakte Erhebung der Eigen- und Familienanamnese unter Einschluss der Daten des Vorsorgeheftes. Desweiteren sollte eine ausführliche klinische Untersuchung des Kindes erfolgen sowie eine genaue soziale Anamnese erhoben werden. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollten Parameter wie Körperlänge, Proportionen, Missbildungen oder abweichende Merkmale erfasst werden. Zudem sollte der Ernährungszustand anhand des Körpergewichtes und des Body Mass Index festgestellt werden. Die Röntgenaufnahme der linken Hand erlaubt die Bestimmung des Knochenalters. Das Pubertätsstadium nach Tanner sollten weiterhin ermittelt werden. Bestimmung einiger Laborparameter wie z. B. Eiweiß, Albumin, Eisen, Ferritin, Blutbild, Nüchternblutglukose, Leber- und Nierenwerte, Säure-Basen Status und Elektrolyte ist genau so wichtig wie die Bestimmung von t-Transglutaminase, IgA bzw. Gliadin und Endomysiumantikörper.

Eine zentrale Rolle im Prozess des Wachstums und der Entwicklung spielt das Wachstumshormon zusammen mit der additiv synergistischen Wirkung der Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Sexualhormonen. Weiterhin sind die Wirkungen des Insulins und des Calciumhaushaltes als regulierende Faktoren des Wachstums nicht außer Acht zu lassen. Hervorzuheben sind die Insulin-like Growth Faktoren (IGF) und ihre verschiedenen Bindungsproteine (IGFBP), die in letzter Zeit stetig an klinischer Bedeutung und Interesse gewonnen haben.

Weitere, das Wachstum und die Gewebedifferenzierung beeinflussende Peptide, sind wie folgt:

- EGF – epidermal growth factor
- FGF – fibroblast growth factor
- TGF-alpha, TGF-beta – transforming growth factors
- PDGF – platelet-derived growth factor
- NGF – nerve growth factor
- BDNF – brain-derived neurotrophic factor
- Erythropoietin
- CSF colony stimulating factor
- Interleukine
- Interferon

3. 1. Das Wachstumshormon, die IGFaktoren und deren Bindungsproteine

3.1.1. Das Wachstumshormon (hGH)

Das Wachstum wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, von welchen dem hGH die wichtigste Bedeutung zukommt. Das hGH stimuliert das Wachstum durch anabole Wirkung auf Knochen, Knorpel und Skelettmuskel. Es beeinflusst den Stoffwechsel des gesamten Organismus durch die Stimulation von Lipolyse, Glukoneogenese, Proteinsynthese, Ketogenese sowie der Stimulation der Synthese freier Fettsäuren. Eine immunmodulatorische Funktion des Hormons wird in diesem Zusammenhang diskutiert. Desweiteren stimuliert das hGH die Synthese von IGF-I und IGFBP-3 [42] [59].

Das hGH wird pulsatil aus den azidophilen Zellen der Hypophyse ausgeschieden.

Dies geschieht durch die Stimulation des GHRH aus dem Hypothalamus. Östrogene, Androgene, Schilddrüsenhormone als auch bestimmte Aminosäuren und Peptidhormone wirken auf die Stimulation von hGH. Desweiteren haben Hypoglykämie, REM Schlaf als auch körperliche Arbeit eine stimulatorische Wirkung auf das hGH. Die Freisetzung der Releasinghormone untersteht der Kontrolle weiterer Hirnstrukturen im Bereich des limbischen Systems.

Das humane Wachstumshormon ist ein Proteohormon und wird in der Adenohypophyse produziert. Der hypophysäre Wachstumshormongehalt von ca. 3-5mg/Hypophyse bleibt im Verlauf des Lebens konstant.

Das hGH (= humanes Wachstumshormon oder human growth hormone) ist ein einkettiges Polypeptidhormon zusammengesetzt aus 191 Aminosäuren. Durch zwei intramolekulare Disulfidbrücken, werden in der Kette zwei Schleifen gebildet und dadurch die Struktur des Hormons stabilisiert.

Die genetische Information liegt auf dem Chromosom 17, wo fünf Genorte mit ähnlicher Nukleotidsequenz beschrieben wurden. Aus dieser Nukleotidsequenz werden zwei Isoformen des Wachstumshormons kodiert.

Die erste Variante, das hGH-N-Gen, kodiert für das klassische Hypophysenhormon.

Die zweite Variante, das hGH-V, mit 15 Aminosäuren weniger, wird in der Plazenta exprimiert. Es wird vermutet, dass diese Variante eine Rolle bei der fetalen Entwicklung spielt.

Beide kodieren für Prohormone, welche durch proteolytische Spaltung in ihre aktive Form umgewandelt werden[73].

Die biologische Halbwertszeit des hGH beträgt weniger als eine Stunde. Das Molekulargewicht beträgt 21900 D.

Das hGH wird als effektorisches Hormon bezeichnet, da ein Teil seiner Wirkung auf einer direkten Beeinflussung von Zielfunktionen beruht, ohne dass ein weiteres Hormon zwischengeschaltet wäre.

Das aus dem Hypothalamus stammende Somatostatin hemmt die Ausschüttung des hGH.

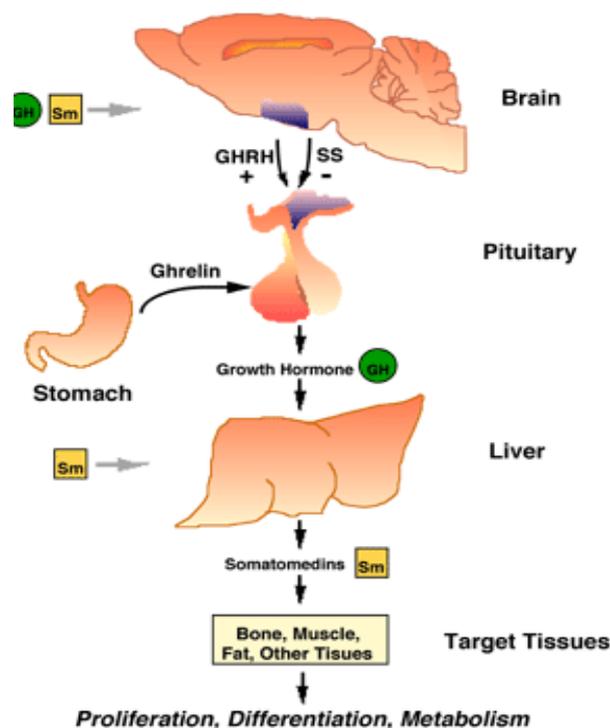


Figure 4: The Growth Hormone Axis

Abb. 5: Übersicht: Stimulation, Produktion, Wirkung und Wechselwirkung des Wachstumshormons.

Die Wirkung des hGH ist auf eine Förderung der enchondralen Verknöcherung (Grundlage des Längenwachstums der Knochen) zurückzuführen. Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der zugeführten Hormonmenge und der Breitenzunahme der Epiphyse besteht.

Nach Abschluss der Pubertät sistiert die Wirkung des hGH auf das Längenwachstum; lediglich das apophysäre und periostale Knochenwachstum kann noch gefördert werden. Bei einer Überproduktion von hGH im Erwachsenenalter kommt es daher zu einer plumpen Deformierung und Verbreiterung der Knochen.

Bei einer Überproduktion von hGH in der Pubertät kommt es zum Riesenwuchs, bei einer Unterproduktion zu einem Kleinwuchs.

Das hGH beeinflusst zudem die Eiweiß - Fett -Wasser Relation im Organismus.

Das Wasser und Proteingehalt nimmt zu, der Fettgehalt ab. Im Rahmen der anabolen Wirkung des hGH nimmt die Stickstoffausscheidung ab.

Bei der Wirkung auf Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel unterscheidet man zwischen kurz- und langfristige Wirkungen. Eine Einzelinjektion von hGH führt zu einer vorübergehenden Senkung des Glukosespiegels und der Konzentration an freien Fettsäuren im Plasma. Diese Reaktion wird auch als insulinähnlicher Effekt des Wachstumshormons genannt.

Mehrere Stunden nach Gabe von hGH kommt es zu einem Anstieg der Glukosekonzentration und der freien Fettsäuren im Plasma. Der Anstieg der Glukosekonzentration ist eine direkte Folge einer verminderten Einschleusung von Glukose in die Zelle und wird durch eine gesteigerte Glukoneogenese verursacht. Dieser langfristige Effekt, der zum Teil auf die Stimulierung des Glukagons durch das hGH beruht, wird auch insulinantagonistischer Effekt genannt.

Dieser Effekt entspricht klinischer Beobachtungen, wonach bei hypophysärem Kleinwuchs Neigung zu Hypoglykämien und hypoglykämischen Schock und bei Großwuchs bzw. Akromegalie eine Neigung zu Hyperglykämie besteht.

Das Wachstumshormon wird in pulsatiler Weise sezerniert. Die Ausschüttung wird über das GHRH und das Somatostatin moduliert. Der Plasmaspiegel des hGH zeigt erhebliche, zeitliche Schwankungen. Hinzu kommen im Laufe des Tages periodische 10- bis 20-fache Steigerungen der Plasmakonzentrationen. Diese sind zum Teil auf exogenen Faktoren zurückzuführen wie z.B. Stress. Schwankungen bleiben jedoch auch dann bestehen, wenn alle Reizfaktoren eliminiert sind d.h. dass es eine endogenen Rhythmik der Wachstumshormonsekretion besteht. Mehrere physiologische Sekretionsspiegel treten beim Menschen hauptsächlich nachts auf. Die Wachstumshormonsekretion lässt sich pharmakologisch z.B. durch Clonidin oder Argininhydrochlorid stimulieren. Diese Tatsache macht man sich in dem diagnostischen Vorgehen beim Kleinwuchs zunutze.

Die Ausschüttung von hGH wird durch folgende Substanzen stimuliert:

- **Alpha Rezeptor Agonisten**
 - ❖ Clonidin, Arginin, Ornithin, Vasopressin, Stress, körperliche Aktivität, Hypoglykämie, Glucagon, Galanine und L-Dopa
- **Beta Rezeptor Antagonisten**
 - ❖ Propanolol, Aminophylline, Amphetamine
- **Dopamin Agonisten**
 - ❖ L-Dopa, Pyridostigmin, Bromocriptin, Apomorphine
- **Serotonin Agonisten**
 - ❖ L-Tryptophan
 - ❖ Schlaf

Die Ausschüttung von hGH wird durch folgende Substanzen gehemmt:

- Phentolamin (Alpharezeptor Antagonist)
- Salbutamol (Betarezeptor Agonist)
- Pimazide (Dopamin Antagonist)
- Methysergide, Cyproheptadine (Serotonin Antagonist)

3.1.2. IGF-I und IGF-II oder die „Insulin-like Growth Factors“

IGF-I und II sind Polypeptide, welche unmittelbar das Wachstum fördern. Sie haben eine bedeutende Rolle in der Regulation, der Proliferation, der Differenzierung sowie in der Ausübung weiterer spezifischer Funktionen vieler Zelltypen.

IGF-I und IGF-II sind beide Peptide mit einem Molekulargewicht von etwa 7500 D und haben eine große Ähnlichkeit mit dem Proinsulin [83]. IGF werden spezifisch und mit einer hohen Affinität an Bindungsproteinen gebunden (Dissoziationskonstante von ca. 10^{-11} mol/l). Es wurde festgestellt, dass nur ca. 1 Prozent des zirkulierenden IGF in seiner freien Form vorhanden ist [40]. Die bis dato ermittelten 6 Bindungsproteinen binden entweder an IGF-I und II mit gleicher Affinität oder sie zeigen eine Bindungspräferenz für IGF-II.

Den größten Anteil der IGF Bindungsproteinen nach den ersten Lebenswochen bildet das IGFBP-3. Dieser bindet sowohl an IGF-I als auch an IGF-II mit gleicher Affinität [68]. Nach Bindung an IGF-I oder IGF-II besitzt es die Fähigkeit an eine säure instabile Untereinheit sogenannte ALS (acid labile subunit) zu binden und dadurch einen hochmolekularen Komplex zu bilden [7]. Dieser Komplex ist im intravaskulären Raum lokalisiert und bildet den sogenannten zirkulierenden Speicher der IGFs.

Neben dem klassischen Wachstumshormon, dem hGH, haben IGF-I und IGF-II zusammen mit ihren Bindungsproteinen eine zunehmend klinische Bedeutung erlangt. Sie sind die Substanzen, die im Sinne einer endokrinen, autokrinen, parakrinen und intrakrinen Funktion das Wachstum in seinen unterschiedlichen Erscheinungsformen realisieren.

Sowohl die IGFs als auch deren Bindungsproteine werden von einer Vielzahl an Zellen synthetisiert und ausgeschüttet. Die Tatsache, dass diese Peptide in vielen Organen gebildet werden, führte zu dem Konzept der autokrinen /parakrinen Funktion. Es wurde bewiesen, dass die Leber das Organ mit der höchsten Menge an IGF Synthese darstellt, was zur Folge hat, dass eine gestörte Leberfunktion zu niedrigen IGF Werten führt [27].

Die Leber an sich besitzt wenig IGF-I Rezeptoren und kann nicht Zielorgan für die Hormone sein, was die These der endokrinen Substanz untermauert. Diese Tatsache macht man sich in der täglichen Arbeit zu diagnostischen Zwecken zu Nutze.

Um diese Hormone diagnostisch adäquat nutzen zu können, muss man mit deren Physiologie vertraut sein. Anhand einer Vielzahl von Studien wurde bewiesen, dass IGF-I und IGF-II in Verbindung mit den IGFBP in die funktionelle Regulation praktisch aller Zellsysteme und Organsysteme eingebunden sind.

3.1.3. Insulin-like Growth Faktor I

IGF-I ist ein basisches Peptid mit 70 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von etwa 7500 D strukturell mit dem Proinsulin verwandt. Dank rekombinanter Gentechnik ist IGF-I synthetisiert worden und ist weitgehend für Studien verfügbar.

Das menschliche IGF ist dem bovinen und porzinem gleich.

Das Gen liegt auf dem Chromosom 12. Die Genstruktur weist speziesgebunden 5 oder 6 Exons auf.

Die IGF Genexpression, d.h. die physiologische IGF-I Bildung, wird durch molekulare Mechanismen gesteuert. Der wesentliche Stimulus für die IGF-I Gentranskription ist die Stimulation durch das Wachstumshormon. Eine hGH Insuffizienz führt zu einer Suppression der IGF-I Bildung [87] [2].

Die Wachstumsfördernde Wirkung des IGF-I wird durch einen IGF Rezeptor vermittelt, der weitgehend dem für Insulin entspricht.

Der Rezeptor zeigt Tyrosinkinaseaktivität und hat eine heterotetramere Struktur.

Das klassische Konzept über die Rolle von IGF-I, die „Somatomedin Hypothese“ betrachtet diesen als eine Art Mediator zur Wirkung des hGH auf das Längenwachstum. Dies würde eine sequentielle Wirkung zwischen den Hormonen voraussetzen. Eine Vielzahl von Daten und Studien haben bewiesen, dass zwischen IGF-I und hGH eine synergistische Wirkung existiert. Diese These wird unterstützt durch mehrere Argumente und zwar zum einen durch die sogenannte „dual effector theory“ [42] [70] und zum anderen durch die Tatsache, dass es zwei wichtige Zielorgane für das Wachstumshormon gibt. Diese Organe sind die Leber und das Fettgewebe, welche beide nur wenige IGF-I Rezeptoren besitzen [63]. Zudem sollte man nicht die Tatsache außer Acht lassen, dass IGF-I einen insulinähnlichen Effekt auf die peripheren Organe ausübt d.h. eine erhöhte Sensitivität für Insulin zeigt. Dieser metabolische Effekt wirkt entgegengesetzt dem hGH Effekt was soviel heißt, dass es dem supprimierenden Effekt des Wachstumshormons auf die Insulinsensitivität entgegenwirkt und somit einen stimulierenden Effekt ausübt.

Zusammen mit dem Wachstumshormon wird die Ausschüttung von IGF-I von mehreren Faktoren beeinflusst von denen die Ernährung und das Immunsystem die wohl einflussstärksten sind.

IGF-I als endokrine Substanz:

Die IGF-Synthese wird durch das hGH stimuliert und über ein negatives Feedback des systemischen Blutspiegels auf Höhe des Hypothalamus und der Hypophyse gesteuert. Das Ausmaß und die Charakteristika der endokrinen Funktion für das periphere Gewebe sind noch nicht gänzlich geklärt.

IGF als Substanz mit parakriner und autokriner Wirkung:

In vielen Organen und Geweben findet eine vor Ort-Synthese von IGF-I statt. So entstehen lokale, IGF abhängige, funktionelle Abläufe, welche Wachstums- und Restitutionscharakter haben.

Sowohl das hGH als auch das IGF-I sind auf allen Ebenen in der Wirkung der spezifischen Zelldifferenzierung anzutreffen. Es besteht zwischen beiden Hormonen ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Wachstumsrate, der Zellkinetik und Zellproduktivität.

Demzufolge wirkt IGF-I auf das Skelettwachstum endokrin und autokrin - parakrin. Weitere Aufgaben wären z.B. der Reifungsprozess des Ovars unter Einfluss von Gonadotropinen und der

Östradiolkonzentration, als funktionell modulierender Faktor an den Leydig Zellen und NNR Zellen, usw.

Generell kann gesagt werden, dass IGF-I die Zellproliferation, Zelldifferenzierung sowie spezifische Tätigkeiten stimuliert und die Apoptose hemmt. Der Prozess der Hemmung des Zelltodes ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf Gewebewachstum, Entwicklung und Differenzierung [96][92].

In Anbetracht dieser Tatsachen, sollte IGF-I nicht als Glied in einer langen Kette von hormonellen Abläufen gesehen werden (die hGH - IGF Achse) sondern als Knotenpunkt in einem Netzwerk von Informationen.

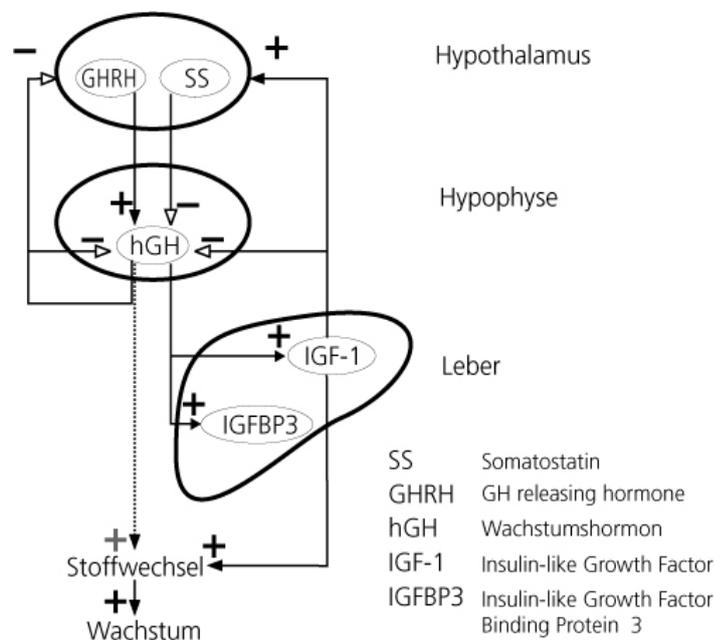


Abb. 6: demonstriert die Interaktion zwischen den Hormonen und ihren Bindungsproteinen sowie die Wirkung auf die Endorgane.

Die physiologischen Serumkonzentrationen des IGF -I sind altersabhängig.

Altersgruppe	0,1 Perzentile	5. Perzentile	50. Perzentile	95. Perzentile
6- 12 Mon.	10	17	50	95
1 - 3 Jahre	11	25	67	146
3 - 5 Jahre	14	39	96	194
5 - 7 Jahre	25	54	116	220
7 - 9 Jahre	35	72	137	237
9 - 11 Jahre	49	94	183	330
11 - 13 Jahre	82	148	275	495
13 - 15 Jahre	101	185	319	540
15 - 17 Jahre	87	145	265	460

Tabelle 1: Serumspiegel von IGF-I bei gesunden, normalwüchsigen Kindern in µg/L (Bach Blum 1992).

Nach der Geburt werden niedrige IGF-I Werte verzeichnet, deren Konzentration während des 1 Lebensjahrzentes ansteigt. Die höchsten Werte werden während des pubertären Wachstumsschubes verzeichnet (zu einer Zeit also zu der das hGH im Vergleich zur präpubertären Phase vermehrt gebildet wird).

Weitere, die IGF-I Spiegel beeinflussende Faktoren sind:

- Insulin,
- Thyroxin,
- Sexualsteroiden,
- Glukokorticoide,
- gravierende Änderungen des Ernährungsstatus
- gestörte Funktion der Leber oder Nieren,
- malignen Erkrankungen und
- Autoimmunerkrankungen

IGF-I stimuliert nicht nur die Epiphysenfuge, was für das Längenwachstum von Bedeutung ist, sondern auch jede andere Zelle, welche bestimmte Funktionen erfüllen kann wie Proliferation und Zelldifferenzierung. Desweiteren werden Zellen mit spezifischen Funktionen stimuliert, wie z.B. die Synthese der extrazellulären Matrix bei Chondrozyten oder die Synthese von Steroiden in den Gonaden. Chronische Mangelernährung unterdrückt die Ausschüttung von IGF-I [38], genau so wie

eine ungenügende Sekretion von hGH [2]. Zusätzlich zu den erwähnten Mechanismen spielt das Immunsystem eine wesentliche Rolle in die Regulation von IGF-I.

Im Falle einer Aktivierung des Immunsystems z.B. im Falle von Sepsis, Entzündung, Malignität, resultiert eine Unterdrückung der IGF-I Ausschüttung [41]. Generell kann behauptet werden, dass IGF-I die Zelle mit Informationen bedient hinsichtlich der Situation des gesamten Organismus. Aufgrund dieser Informationen kann der Organismus die Rate der Zellaktivitäten wie z.B. Proliferation, Differenzierung und Synthese von zellspezifischen Produkten an die Situation adaptieren.

3.1.4. Insulin-like Growth Faktor II (IGF-II)

Das Gen liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11. Die Entstehung ist vergleichsweise wie die des IGF-I und wird je nach Entwicklungsstand des Gewebes in verschiedenen mRNA exprimiert.

Die Wirkung wird durch dieselben Rezeptoren wie für IGF-I ermöglicht. Es wurden jedoch auch IGF II spezifische Rezeptoren isoliert. An diesen kann IGF-I nicht binden und es besteht auch keinerlei Homologie zu dem Insulinrezeptor. Der Rezeptor bindet IGF-II und lysosomale Enzyme, die den Mannose-6-Phosphat-Marker besitzen und hat eine entscheidende Funktion bei der Bildung von Lysosomen.

Viele der Wirkungen von IGF-II sind denen von IGF I ähnlich. Es bedarf eine höhere Konzentration des Hormons an den IGF-I Rezeptor [63] und den Insulinrezeptor [71] um eine Antwort zu bewirken. IGF-II stimuliert Wachstums- und Differenzierungsvorgänge vieler Zellsysteme und wirkt z.B. als wichtiger fetaler Wachstumsfaktor. Obwohl diese Funktion als erwiesen gilt, [32] ist die wahre physiologische Rolle des IGF-II bis dato weitgehend unklar.

Die Bildung ist nicht unmittelbar hGH abhängig. Die Genexpression wird auch nicht durch das hGH stimuliert.

Bildungsort für IGF-II ist die Leber. Im Serum liegen die IGF II Konzentrationen deutlich über denen des IGF-I. IGF II Spiegel liegen unmittelbar nach der Geburt im niedrigeren Bereich, steigen in den ersten Lebenswochen an und bleiben dann konstant, unabhängig vom Alter.

Ein höhermolekulares IGF-II wurde bei Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren als Ursache einer „non islet cell tumor hypoglycemia“ beschrieben.

Ein Verlust genetischer Informationen im Bereich der IGF-II spezifischen Region werden mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom und mit der Entstehung und Ausbreitung bösartiger embryonaler Tumoren wie z.B. Wilms Tumore, Rhabdomyosarkome, Hepatoblastome und Hepatokarzinome in Verbindung gebracht.

Es gibt indirekte Hinweise, dass der freie IGF-II als Regulator für IGFBP-2 fungiert [11].

3.1.5. IGF Bindungsproteine

IGF I und II werden im Blut (über 90%) und in anderen Kompartimenten mit hoher Affinität an spezifische Bindungsproteine gebunden. IGFBP gelten als Vorratsform der IG Faktoren und als Schutz gegenüber enzymatischen Abbauvorgängen. Die Konsequenz daraus ist eine Verlängerung der Halbwertszeit. Die Bindung an IGF Bindungsproteinen moduliert die Wirkung von IGF-I.

Die Verteilung und die Regulation in den verschiedenen Organ- und Gewebesysteme sind sehr verschieden.

Seit 1989 gibt es eine Harmonisierung der vielfältigen Bezeichnungen für IGF Bindungsproteine. Insgesamt wurden 6 Typen von Bindungsproteinen geklont und sequenziert und IGFBP-1 bis IGFBP-6 genannt. Diese wurden in der Reihenfolge ihrer molekularen Charakterisierung der Reihe nach durchnummeriert.

IGFBP 1 hat eine vergleichbare Bindungsaffinität sowohl für IGF-I als auch für IGF-II. Es wird vorrangig in den Hepatozyten, aber auch in einigen Geweben wie Endometrium, Granulosazellen und Plazenta gebildet. Es wird außer im Serum auch in Fruchtwasser gefunden. Es zeigt einen diurnalen Rhythmus (höchste Werte zwischen 24 und 8 Uhr) und eine Altersabhängigkeit.

Zudem wurde eine Interaktion mit dem Kohlenhydratstoffwechsel festgestellt: Insulin senkt die Werte für IGFBP-1, Cortison erhöht sie [57]. Desweiteren konnte eine entgegengesetzte Wirkung zum Wachstumshormon nachgewiesen werden, was als eine sekundäre Wirkung auf niedrige Insulinwerte anzusehen ist. IGFBP-1 wird durch Insulin deutlich supprimiert, was zur Folge hat, dass Messungen von IGFBP-1 Werten als indirekter Parameter bezüglich Insulinaktivität gewertet werden kann.

Es konnte die Genexpression dieses Bindungsproteins nachgewiesen werden, die einem Schlüsselenzym der Gluconeogenese ähnlich ist.

IGFBP-1 hat eine regulative Transportfunktion für IGF und zwar den Transport durch die Blutbahn zum Zielgewebe zu sichern. Es wird postuliert, dass Insulin einen direkten Einfluss auf diese Funktion ausübt.

IGFBP2 ist ein niedermolekulares Protein, bindet vorrangig an IGF-II und wird kompartiment-spezifisch sowohl gebunden als auch gesteuert. Es hat einen negativen Effekt auf die IGF-spezifische zelluläre Wirkung. Zurzeit besteht keine eindeutige Zuordnung bezüglich der physiologischen und krankheitsspezifischen Funktion von IGFBP 2. Die IGFBP-2 Werte stehen in Zusammenhang zu IGF-I, IGFBP-3 und dem hGH. Man fand heraus, dass die Werte für IGFBP-2 in verschiedenen malignen Erkrankungen erhöht sind, sowohl in Liquor als auch im Serum [13][19]. Ob dieser Effekt aufgrund eines Regulationsmechanismus entsteht oder IGFBP-2 von den malignen

Zellen produziert wird bleibt unklar. Es bleibt herauszufinden ob IGFBP-2 in Zukunft als Tumormarker oder als Kontrollparameter in der Therapie maligner Tumore ein Rolle spielen kann.

Das humane IGFBP-3 ist ein Peptid gebildet aus 246 Aminosäuren mit einem Signalpeptid aus 27 AS und 18 Cysteinresten. Bei IGFBP-3 handelt es sich um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 40-60 kD. Das Molekulargewicht des nicht glykolysierten Anteils beträgt 29 kD. IGFBP-3 bindet sowohl IGF-I als auch IGF-II, um danach mit einer säurelabilen Untereinheit IGFBP-3 alpha (IGFBP-3 alpha 85 kD) eine Bindung einzugehen, welche zur Bildung eines hochmolekularen ternären Komplexes (125 -150 kD) führt. In dieser Form können sowohl IGF-I als auch IGF-II die Blutbahn nicht verlassen. IGFBP-3 bindet in eine geringere Masse vermehrt an IGF-II als an IGF-I. Es stellt das wichtigste Bindungsprotein für alle IGFs dar. In der hochmolekularen Form ist es vom hGH abhängig

Altersgruppe	5. Perzentile	50. Perzentile	95. Perzentile
6 - 12 Monate	1,07	1,72	2,75
1 - 3 Jahre	1,41	2,05	2,97
3 - 5 Jahre	1,52	2,25	3,32
5 - 7 Jahre	1,66	2,44	3,59
7 - 9 Jahre	1,82	2,63	3,80
9 - 11 Jahre	2,12	3,01	4,26
11 – 13 Jahre	2,22	3,30	4,95
13 – 15 Jahre	2,31	3,48	5,24
15 – 17 Jahre	2,33	3,39	4,95

Tabelle 2: Serumspiegel von IGFBP 3 bei gesunden Kindern in mg/l (Blum, 1992)

Durch posttranslationale Veränderung der Glykolysierung, Phosphorylierung und teilweise durch Proteolyse entstehen Subformen von IGFBP-3. Versuche mit Ratten haben ergeben, dass das hGH für die Alpha Untereinheit im ternären Komplex von Bedeutung ist, während die Beta-Untereinheit vom IGF abhängig ist [10].

IGFBP-3 ist das Haupt-IGFBP in postnatalem Serum, wo seine molare Konzentration in normalem Serum an die molaren Konzentration der gesamten IGF-Peptide (IGF-I + IGF-II) heranreicht.

Der Serumspiegel steigt im Kindesalter allmählich an, erhöht sich während der Pubertät rascher, wobei gegen Mitte bis Ende der Pubertät der höchsten Wert erreicht wird und sinkt im Erwachsenenalter. Die Messung von Serum IGFBP-3 Spiegel ist von erheblichem Nutzen bei der Bewertung von

Erkrankungen der hGH-IGF-Achse. Ebenso wie IGF-I ist IGFBP-3 hGH-abhängig. Die IGFBP-3 Spiegel sind jedoch weniger vom Alter abhängig als die IGF-I-Spiegel.

Die Gesamt IGF Spiegel zeigen eine engere Korrelation mit der hGH-Suffizienz als nur die IGF-I oder IGF-II Spiegel allein genommen und die IGFBP-3 Spiegel entsprechen den Gesamt-IGF-Spiegeln.

Die Bildung von IGFBP-3 erfolgt primär in der Leber, im RES (Kupffer Sternzellen). Die Clearance und der metabolische Abbau erfolgen vorrangig in der Niere. Die Kinetik des IGFBP-3 ist langsamer als die des IGF-I, Tatsache, welche wichtig für den diagnostischen Einsatz ist [12].

IGFBP-4 wurde in Prostatatumorzelllinien und in Osteosarkomen untersucht. Seine Funktion am Knochengewebe manifestiert sich durch eine Hemmung des IGF und der lokalen und systemischen Regulation des Knochenstoffwechsels. Diese wird durch Osteoblasten proliferierende Faktoren gehemmt und von gegenläufigen Faktoren stimuliert.

Die Bedeutung des IGFBP-5 liegt im Knochenstoffwechsel. Es besteht eine funktionelle Interaktion zwischen IGF-II und IGFB-5. Es wird postuliert, dass das IGF-II, welches im Knochengewebe das IGF-I dominiert, mit Hilfe IGFBP-5 gespeichert wird.

IGFBP-6 findet sich vor allem im Liquor aber auch im anderen Gewebe. Es hat eine hohe Affinität zu IGF-II, so dass eine ähnliche Funktion wie die des IGFBP-5 diskutiert wird.

3.2. Interaktion zwischen IGF-I, IGF-II und IGFBP 3

Die IGF Proteine haben eine Halbwertszeit von ca. 10 Minuten [45]. Die Werte von IGF-I, IGF-II und IGFBP-3 sind weitgehend unabhängig voneinander. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit ist die gesamte Konzentration von IGF im Serum lediglich von IGFBP-3 abhängig. Die anderen Bindungsproteine scheinen hierbei keine wesentliche Rolle zu spielen, wie die lineare Korrelation zwischen der Summe der IGF-I und IGF-II Werte und dem IGFBP-3 Wert zeigen [80][13]. Zu diagnostischen Zwecken ist demnach sowohl die Bestimmung von IGF-I als auch von IGFBP-3 sinnvoll, zum einen da die Korrelation zwischen IGF-I und IGFBP-3 exponentieller Natur ist und zum anderen, weil man durch die Bestimmung beider Parameter eine gewisse interne Kontrolle der Messergebnisse erhält.

In der Vergangenheit nahm man an, dass den Bindungsproteinen lediglich eine Transportfunktion zukam und zwar die des Transports von IGFaktoren in die Blutbahn. Gleichzeitig wurde angenommen, dass durch die Wirkung der Bindungsproteine ein besserer Transport zum Zielgewebe ermöglicht wird und, dass eine gewisse Modulation der Affektivität auf lokaler Ebene stattfindet.

Diese These erscheint größten Teils korrekt, zumindest für einige der Bindungsproteine wie IGFBP-4 und 6 [39]. Nicht desto trotz muss diese These aufgrund neuer Erkenntnisse zum Teil erweitert und revidiert werden. Zum einen wurde bewiesen, dass die Bindungsproteine eine IGF unabhängige Funktion als Hormone per se ausüben. Zum anderen wurden spezifische Membranrezeptoren für die Bindungsproteine IGFBP-3 und 5 entdeckt [103]. Weiterhin wurde demonstriert, dass sowohl IGFBP-3 als auch IGFBP-5 mittels einem Improtin- β abhängigem Mechanismus in den Zellkern transportiert werden [89]. Sobald diese Proteine in dem Zellkern sind, beteiligen sie sich aktiv an der Bildung von Transkriptionseinheiten und beginnen aktiv den Vorgang der Gentranskription [65].

Zudem haben IGFBP-3 und zum Teil auch IGFBP-5 einen apoptotischen Effekt auf die Zelle, was dem Zellproliferationseffekt des IGF entgegenwirkt. Dem apoptotische Effekt wird durch deren Bindung an IGF entgegengesteuert [39].

3.3. Wachstumshormonfunktionstests/ Bestimmungsmethoden für IGF-I und IGFBP-3

Bei Kindern mit einer verminderten Wachstumsrate bzw. einer absinkenden Wachstumsgeschwindigkeit, besteht die Indikation zur Abklärung möglicher Ursachen. Nach Bestimmung von TSH, fT4, fT3, Elektrolyten, t-Transglutaminasen, IgA-AK zum Ausschluss einer Zöliakie wird in aller Regel die Bestimmung des IGF-I und IGFBP-3 durchgeführt, um einen möglichen hGH Mangel frühzeitig zu erkennen und zu beheben. Der erniedrigten IGF-I und IGFBP-3 Werten stehen einige weitere Testverfahren zur Verfügung.

3.3.1. Endokrinologische Testverfahren

Messungen von Hormonkonzentrationen im Blut sind in der Regel komplex, da eine Unterscheidung zwischen normal und pathologisch nicht ganz trivial ist. Es bedarf sowohl der Bestimmung des glandulären als auch des übergeordneten glandotropen Hormons. Die gleichzeitige Messung des Hormons und des übergeordneten glandotropen Hormons, multiple Blutentnahmen über 24 Stunden sowie integrative Verfahren verbessern die Aussagekraft der Hormonbestimmung. Der funktionelle Regelkreis der Hormone wird weitgehend durch dynamische Funktionstests, Stimulations- und Suppressionstests, überprüft.

3.3.1.1. GHRH-TEST

Methode: Stimulationstest

Prinzip: GHRH bindet an spezifische Rezeptoren der somatotropen Zellen des HVL und führt über einem calciumabhängigem Mechanismus zur Ausschüttung von Wachstumshormon.

Durchführung: Patient nüchtern, Blutentnahme vor Testbeginn.

Bolusinjektion von GHRH 1µg/kg KG.

Blutentnahmen nach 15, 30, 45, 60 und 90 Minuten.

Ein hGH Anstieg über 10 µg/l gilt als normal.

Nebenwirkung: Gesichtsrötung, Wärmegefühl

Die klinische Bedeutung des Testes besteht darin, dass man mit dessen Hilfe zwischen einer Sekretionsstörung im Hypothalamus und einem Ausfall der Hypophyse unterscheiden kann. Der GHRH Test als alleiniger Stimulationstest bei Verdacht auf einen hGH Mangel ist heute obsolet und sollte mit einem Clonidin oder Arginintest kombiniert werden.

3.3.1.2. Arginininfusionstest

Methode: Stimulationstest

Messparameter: hGH

Prinzip: Die Aminosäure Arginin stimuliert die hGH Sekretion durch adrenerge und serotoninerge Mechanismen und hemmt die Somatostatinausschüttung.

Durchführung: Patient nüchtern, Blutentnahme vor Infusionsbeginn.
0,5g Arginin/kg KG als 5% Lösung in physiologischer Kochsalzlösung innerhalb 30 Minuten infundieren.
Blutentnahme vor Infusionsbeginn, 30, 60 und 90 Minuten danach.

Ein hGH Anstieg über 10 µg/l oder mindestens auf das $\frac{3}{4}$ fache des Ausgangwertes schließt einen hGH Mangel aus.

Nebenwirkungen: Flüssigkeitsbelastung, z.B. bei Kindern mit Herzfehlern oder Diabetes insipidus. Bei Patienten mit ausgeprägter metabolischer Azidose kann diese vorübergehend verstärkt werden.

3.3.1.3. Clonidintest

Methode: Stimulationstest

Prinzip: Clonidin ist ein selektiver zentraler alpha adrenerger Agonist und bewirkt die Ausschüttung des hGH durch Stimulation von alpha-adrenergen Rezeptoren des ZNS.

Durchführung: Patient nüchtern, vor Testbeginn Patient mindestens 15 Minuten ruhen lassen.
Blutentnahme.
Nach Blutentnahme sofort 150 µg/mg KO Clonidin p.o. verabreichen.
Blutentnahme vor Testbeginn und Blutdruckkontrollen.
danach 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Applikation.

Ein hGH Anstieg über 10 µg/l schließt einen absoluten hGH Mangel aus.

Nebenwirkungen: Extreme Müdigkeit, Somnolenz, Blutdruckabfall (in Mittel 20mmHg systolisch und 10 mm HG diastolisch)

3.3.1.4. Insulininduzierte Hypoglykämie

Methode: Stimulationstest

Prinzip: Rascher Abfall der Blutglukosekonzentration um mehr als 50% vom Ausgangswert ist ein starker Stimulus für die Ausschüttung von Wachstumshormon, Prolaktin und Cortisol. Es wird eine Aufhebung der Somatostatinsekretion postuliert.

Durchführung : Patient nüchtern. 10% Glukoselösung während des Tests bereithalten.

Blutentnahme vor Testbeginn.

Bolusinjektion von 0,1 IE Altinsulin/ Kg KG verdünnt in 0,9% NaCl

Danach Blutentnahme 20, 30, 45, 60 und 90 Minuten

Ein hGH Anstieg über 10 µg/l schließt einen hGH Mangel aus.

Nebenwirkungen: schwere Hypoglykämien mit Krampfanfall und Bewusstlosigkeit, bei Gabe großer Volumina hochkonzentrierter Glucoselösung Induktion eines hyperosmolaren Komats möglich.

Ein partieller hGH Mangel liegt vor, wenn die maximale hGH Sekretion in zwei von einander unabhängigen pharmakologischen hGH Sekretionstests niedriger als 10 µg/l aber höher als 5 µg/ L ist.

Liegen beide Simulationswerte unterhalb 5 µg / L liegt ein kompletter hGH Mangel vor. Niedrige Blutspiegel für IGF -I und IGFBP 3 sowie niedrige Ausscheidung von hGH und IGF sind im Falle eines kompletten hGH Mangels charakteristisch.

3.3.1.5. Profilbestimmung von Wachstumshormon

Methode: Messmethode der Spontansekretion von hGH

Durchführung: i.v. Zugang legen – Blutentnahme alle 30 Minuten über einen Zeitraum von 12 (oder 24 Stunden).

Eine neurosekretorische Dysfunktion der hGH Sekretion ist unwahrscheinlich, wenn mehr oder gleich 5 Peaks pro nächtliche 12 Stunden gemessen werden und die Durchschnittssekretion höher/gleich 3.2 Mikrogramm/ml betragen.

3.3.2. Messung der IGF und deren Bindungsproteine

Historisch gesehen wurden die ersten Messungen von IGF und IGFBP mittels Bioassays durchgeführt. Diese Messmethode ist aus heutiger Sicht jedoch als unspezifisch zu betrachten, da eher schwierig und ungenau. Es hat sich gezeigt, dass Radiorezeptorassays für die Bestimmung von IGF-I und IGF -II eine höhere Spezifität aufweisen. Keine dieser Methoden ließ sich jedoch in der Praxis erfolgreich anwenden.

Die Entwicklung von Radioimmunoassays und später auch der Immunoradiometrischen Assays und der Enzym- und Fluoreszenzassays, machten aus den IGF einen interessanten laborchemischen Parameter für die klinische Praxis. Am Anfang wurde der IGF Gesamtwert in Plasma bestimmt. Zwischenzeitlich ist man dazu übergegangen, IGF zu erst von seinem Bindungsprotein zu trennen und dann zu messen um zuverlässige Werte zu erhalten.

Die laborchemische Bestimmung von IGF-I und IGF-II sowie deren Bindungsproteine erfolgt meistens mittels Enzymimmunoassays (EIA) und Radioimmunoassays (RIA).

Das Grundprinzip einer solchen Messung ist die kompetitive Proteinbindungsanalyse. Ein markierter Ligand wird an ein unspezifisches, im Unterschuss vorliegendes Bindungsprotein gebunden. Nach Zusatz des nicht markierten, zu bestimmenden Liganden, kommt es zu einer Konkurrenz zwischen markiertem und nicht markierten Liganden um das Bindungsprotein. Nach Einstellung eines Gleichgewichts sind sowohl gebundene als auch ungebundene Liganden in markierter und unmarkierter Form vorhanden. Der aus der Bindung verdrängte freie markierte Ligand wird abgetrennt und mit Hilfe seiner Markierung quantitativ bestimmt. Die Markierung erfolgt entweder durch Radionuklide (RIA Tests) oder durch Enzyme (EIA Tests).

Für eine exakte Messung von IGF-I (RIA und IRMA) ist ein qualitativer AK von größter Wichtigkeit. Es können sowohl monoklonale als auch polyklonale AK verwendet werden. Sie müssen sowohl eine hohe Spezifität als auch eine hohe Affinität besitzen.

Obwohl eine internationale einheitliche Bestimmung bezüglich der Messungen existiert – ist es trotzdem möglich mit unterschiedlichen AK unterschiedliche Ergebnisse zu bekommen. Dadurch können unterschiedliche Werte für die IGF Subgruppen bestimmt werden.

Für die Messung von IGFBP-3 können RIA, IRMA oder ELISA Kits verwendet werden. Ein großer Vorteil dieser Kits ist, dass der IGF nicht extrahiert werden muss. Diese Kits werden durch die Existenz des IGF nicht beeinflusst und erkennen den gesamten IGFBP-3 Komplex.

Das hGH ist der wichtigste Regler der IGF-I und IGFBP-3 Serumwerte. Die Kinetik des IGFBP-3 ist sehr langsam. Nach i.v. Gabe von hGH kann man erst nach 16-20 Stunden einen Anstieg der IGFBP-3 Werte beobachten. Nicht so im Falle des IGF-I. Es wurden Fälle beobachtet in denen sich die Werte nach Bolusgabe von hGH bereits nach 24 h wieder normalisierten.

Diese Erkenntnisse sind wichtig in Zusammenhang mit der Überwachung von Therapien mit Wachstumshormon.

Bei Patienten mit Wachstumshormonmangel werden normale Werte für IGF-I und IGFBP-3 erst nach 4-7 Tage nach Beginn der hGH Therapie erreicht.

Eine Gruppe um Lofqvist /Blum [67] ermittelte Referenzwerte für IGF-I Werte für Kinder und Jugendliche.

Die Bedeutung des IGF-I hinsichtlich hGH Mangels war lange Zeit umstritten, da man eine deutliche Streuung der Messwerte bei gesunden Kindern fand. Desweiteren wurde eine Altersabhängigkeit der Werte festgestellt

Die gemessenen Daten wurden ausgewertet und es wurden lineare Regressionsmodelle aufgestellt in Bezug auf Alter, Pubertät und Geschlecht. Somit wurde IGF-I als neues Instrument in der Diagnostik des Kleinwuchses herangezogen.

IV. Ziel der Arbeit

Die klinische Erfahrung zeigt, dass kleinwüchsige Patienten mit retardiertem Knochenalter, niedrige Werte für IGF-I und IGFBP-3 aufweisen. Es sollten Normwerttabellen für IGF-I bzw. IGFBP-3 in Relation zum Knochenalter erstellt werden, wie auch deren Nutzen in der Diagnostik des Kleinwuchses bei Entwicklungsverzögerung ermittelt werden.

Zum besseren Verständnis soll ein Fallbeispiel vorausgeschickt werden.

Ein 7jähriger Knabe zeigt eine leicht absinkende individuelle longitudinale Wachstumskurve. Seine aktuelle Körperlänge liegt bei 113 cm, das Gewicht beträgt 22 kg. Somit bezogen auf die Perzentilenkurve und Prader (Wachstumskurve) liegt der Körperlängenmesswert unterhalb der 3 Perzentile, das Gewicht bei ca. 25 Perzentile. Ein Kleinwuchs liegt vor.

Die körperliche und laborchemische Untersuchung bezüglich allgemein pädiatrischer Erkrankungen ergaben Normalbefunde.

Die spezielle endokrinologische Diagnostik – TSH, fT4, fT3, Cortisol, IGF-I und IGFBP-3 ergab auch Normalbefunde bis auf einen isoliert auffällig niedrigen IGF-I Wert von ca. 62 ng/ml (Normalwert OMAIA: 63 -191) bei normalen IGFBP-3.

Es stellt sich nun die Frage ob ein Wachstumshormonmangel vorliegt. Ein Stimulationstest mit Clonidin ergibt ein stimulierbares hGH mit einem Wert von 14 ng/ml. Ein Wachstumshormonmangel konnte damit ausgeschlossen werden. Die Diagnose lautet somit Entwicklungsverzögerung.

Das im Vorfeld durchgeführte Röntgen-Bild der linken Hand ergab ein Knochenalter von 5 Jahren. Bezieht man nun den aktuellen IGF-I Wert auf das Knochenalter von 5 Jahren (IGF-I Werten für Kinder von 5 Jahren) so liegt dieser im sicheren Normbereich.

V. Material und Methodik

1.1. Patienten

Die untersuchten Daten stammen aus dem Patientengut der Endokrinologischen Sprechstunde des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, welche retrospektiv analysiert wurden.

Einschlusskriterien waren gesunde, präpubertäre Kinder mit diagnostiziertem Kleinwuchs bei Entwicklungsverzögerung. Ein Wachstumshormonmangel wurde in allen Fällen über Stimulationstests ausgeschlossen. Bestimmungen von IGF-I und IGFBP-3 lagen in allen Fällen vor. Als Grenzwert für eine normale hGH Sekretion im Stimulationstest wurde entsprechend der klassischen Definition [81] ein Wert von $10\mu\text{g/L}$ festgelegt.

Die Daten stammen aus den Laborbüchern des Dr. von Haunerschen Kinderspital in der Zeitspanne zwischen 1996 bis inklusive 2002.

Am Anfang der Studie lagen Daten von insgesamt 428 Kindern vor, welche einen stimulierten hGH Wert von $10\mu\text{g/l}$ und mehr hatten. 289 davon waren Jungen und 139 Mädchen. Nach erster Durchsicht der Daten wurden diejenigen Kinder mit unvollständigen Laborwerten aus dem Datensatz entfernt. Es handelte sich dabei um fehlende Bestimmungen für IGF-I oder IGFBP-3 oder mangelnde Dokumentation der Laborwerte. Die Daten von 179 Jungen und 72 Mädchen mit vollständigen Laborwerten für Wachstumshormon, IGF-I und IGFBP-3 lagen zur Auswertung vor. Nach Einsicht der Patientenakten wurden in einem ersten Schritt die Patienten mit chronischen oder konsumierenden Erkrankungen aus dem Datensatz ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die fehlende Knochenalterbestimmung in der Patientenakte der Kinder.

Die Aufnahme der linken Hand wurde in der Regel in der Radiologischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspital angefertigt. Die Befunde wurden von Kinderradiologen anhand des Atlas von Greulich und Pyle erstellt und lag in der Patientenakte als schriftlicher Befund vor.

In einer geringen Anzahl von Fällen wurde die Röntgenaufnahme der linken Hand bei Vorstellung in der Ambulanz mitgebracht und lag bereits vor. Die Beurteilung des Knochenalters wurde in diesem Fällen von dem jeweiligen pädiatrischen Endokrinologen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt und im Arztbrief dokumentiert.

Im Patientenkollektiv wurden nur Patienten mit einer zeitnah zum hGH Stimulationstest durchgeführten Röntgenaufnahme der linken Hand und einem eindeutig retardiertem Knochenalter aufgenommen.

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien waren am Ende der Datenanalyse insgesamt 108 Patienten vorhanden, davon 22 Mädchen und 86 Jungen. Die Anzahl der Mädchen (n=22) war insgesamt zu gering um eine relevante Gruppierung zur Datenanalyse und eine aussagekräftige statistische Auswertung zu erzielen.

Im Gegenteil dazu bot die Anzahl der Jungen (n=86) eine ausreichend große Zielgruppe. Hier konnte eine relevante Altersgruppierung durchgeführt werden und somit eine signifikante Auswertung erwartet werden.

Es wurden unterschiedliche Altersgruppen gebildet (siehe Tabelle 7).

Identnr.	Geschl.	Messung	Gebdat.	Alter/Mon	KA	hGH	IGFBP-3	IGF-I	Test
M01	m	01.09.1997	14.07.1989	97,41	56	19,3	2,3	49	clo
M02	m	01.07.1997	28.06.1991	71,97	41	17,6	1,4	38	profil
M03	m	01.01.1998	30.08.1985	147,77	120	10,3	2,2	169	clo
M04	m	01.10.1999	28.08.1987	144,82	96	31,8	2,0	76	profil
M05	m	01.07.1998	01.07.1991	83,84	30	23,1	3,2	67	clo
M06	m	24.09.2002	15.07.1996	74,16	53	15,7	2,5	35	clo
M07	m	01.05.1996	30.07.1983	152,75	120	14,8	2,5	92	clo
M08	m	01.09.1996	17.01.1988	103,28	56	14,4	4,0	60	clo
M09	m	01.04.1999	05.02.1993	73,64	36	15,7	2,3	50	clo
M10	m	01.11.1996	11.03.1985	139,44	72	25,0	3,9	105	clo
M11	m	01.08.2000	25.09.1987	153,90	132	13,4	7,8	90	clo
M12	m	01.12.1996	05.10.1989	85,70	54	11,5	4,3	67	clo

Tabelle 3: Auszug aus der Arbeitstabelle /Rohdatensatz

1.2. Stimulationstests

Die Altersspanne in der Gruppe der Mädchen n=22, lag zwischen dem 3. und 13. Lebensjahr (13 Jahre und 7 Monate). In der Gruppe der Jungen n = 86 lag die Altersverteilung zwischen dem 3. und 16. Lebensjahr (16 Jahre und 5 Monate).

Zur Bestimmung des Wachstumshormons wurde in den allermeisten Fällen (86%) der Clonidinstimulationstest angewandt. In der Gruppe der Mädchen (n=22) wurden zur Bestimmung der Wachstumshormonwerte 4 Stimulationstests mittels Arginin durchgeführt. Bei einer Patientin wurde die spontane Sekretion des hGH mit Hilfe des Nachtprofils bestimmt.

In der Gruppe der Jungen(n=86) wurde der Stimulationstest mit Arginin in 6 Fällen angewandt. In 4 Fällen wurde die spontane Sekretion des Wachstumshormons in einer Nachtprofilbestimmung ermittelt.

1.3. Assays

Die quantitative Bestimmung des IGF-I im Plasma und Serum erfolgte in der Zeitspanne von 1996-2003 mit Hilfe eines 2 Lagen Immunoenzymometrischem Assays (IMEA) – OCTEIA IGF-1 der Firma Immunodiagnostic Systems Ltd. ein ELISA Test. Dieser löste die bis dahin verwendete IGF RIA Bestimmung der Firma Medgenix ab.

Das IGFBP-3 wurde bis Dezember 2001 mit einer in house Variante des DSL kits gemessen. Ab Dezember 2001 wurde dieser Kit mit der kommerziellen Variante ersetzt (DSL IGFBP 3 ELISA DSL 10-10-6600). Die Ergebnisse beider Varianten dieses Assays waren durchaus vergleichbar.

Seit 1.1.2004 werden sowohl IGF-I als auch IGFBP-3 mit Hilfe der immunoenzymetrischen Chemilumineszenz Methode bestimmt (IMMULITE, Diagnostic Products Corp., Los Angeles CA USA).

Seit den späten siebziger Jahren wurden eine Vielzahl von kommerziellen aber auch in-house Varianten der RIA, der immunoradiometrischen Assays und der ELISA Messungen entwickelt und in der täglichen Routine eingesetzt. Methodologische Unterschiede in der Messung von IGF-I und IGFBP-3 können durch unterschiedliche Assayformate oder unterschiedliche Antikörper entstehen.

Der IGF-I Kit ist gegen den Internationalen Referenzstandard 87/518 kalibriert. Es werden regelmäßig Kontrollproben unterschiedlicher Analyt-Konzentrationen eingesetzt, welche sicher stellen, dass man täglich reproduzierbare Ergebnisse erzielt.

Die Ergebnisberechnung wird durchgeführt indem für jeden Kalibrator, jede Probe und jede Kontrolle eine Mittelabsorption berechnet wird.

Danach wird eine Eichkurve auf logarithmischem Papier erstellt; auf der Ordinate wird die Mittelabsorption für jeden Kalibrator und auf der Abszisse die Werte für IGF-I. Die Werte für die Kontrollen und Patientenproben werden direkt aus dieser Eichkurve in µg/l abgelesen.

Anbei ein Beispiel einer solchen Eichkurve sowie ein Auszug aus der Liste der Normalwerte für das IDS IGF-I Kit .

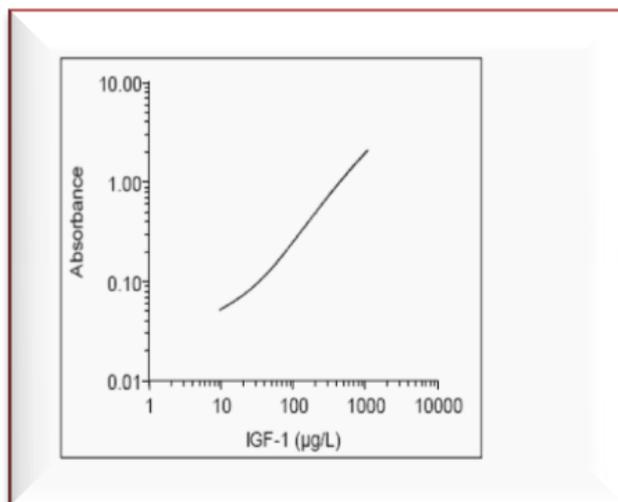


Abb. 7: Typische Eichkurve eines IDS IGF-I Kit

Alter	IGF-I Wert IDS KIT in µg/L
<1	12-108
1-3 Jahre	13-100
3-6 Jahre	26-280
6-9 Jahre	85-230
9-12 Jahre	98-404
12-15 Jahre	142-525
15-20 Jahre	146-415

Abb. 8: Auszug aus den Normwerten für das IDS IGF-I Kit

Die Normwerte des Herstellers sind stets als Richtlinien zu verstehen. Jedes Labor stellt seinen eigenen Referenzbereich fest.

Der DSL-10-6600 ACTIVE® IGFBP-3-ELISA ist ein enzymatisch verstärkter „two-site“-Assay nach der Sandwich-Methode. Bei dem Assay werden Standards, Kontrollen und Proben in Mikrotitervertiefungen inkubiert, die mit polyklonalen IGFBP-3-Antikörpern beschichtet sind

Anschließend wird eine saure Stopp-Lösung zugegeben und der Grad der enzymatischen Umsetzung des Substrats durch Zweiwellenlängen-Absorptionsmessung bei 450 und 620 nm ermittelt. Die gemessene Absorption ist direkt proportional zu der Konzentration des vorhandenen IGFBP-3. Anhand einer Reihe von IGFBP-3 Standards wird eine Standardkurve aus den Absorptionen gegen die IGFBP-3 Konzentration aufgezeichnet, aus der sich die IGFBP-3 Konzentrationen der Kontrollen und Proben errechnen lassen.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Normalbereichsdaten, die mit dem DSL 10-6600 ACTIVE® IGFBP-3 ELISA bei einer Population aus normalen, gesunden, nicht fastenden Erwachsenen gewonnen wurden.

Alter m/w	Anzahl	MW R ng/ml	SD ng/ml	MW ng/ml	Abs. Messber. ng/ml
0- 5	34	2099	1248	1957	232 - 6595
6 - 7	25	2904	1264	2680	1463 -7182
8-12	26	3816	1794	3592	1281 -10000
13 -17	21	3957	981	3939	2034 -5962

Abb. 9: Auszug aus den Normwerten für das DSL IGFBP-3 Kit

1.4. Statistische Auswertung

Im Rahmen der Datenanalyse wurden deskriptive Statistiken zur Beschreibung der Stichproben herangezogen. Dabei wurden neben Mittelwert und Standardabweichung auch Minimum und Maximum für IGF-I und IGFBP-3 angegeben.

Ziel der Auswertung war es darzulegen, ob auf Basis der Werte für Knochenalter ähnliche Aussagen getroffen werden können wie auf Basis der Werte für chronologisches Alter. Dazu sollen Trendkurven erstellt werden, welche die Veränderungen in den Variablen IGF-I und IGFBP-3 mit Zunahme des Knochenalters beschreiben. Es soll ein Vergleich zwischen den Aussagen mittels Knochenalter und chronologischen Alter vollzogen werden.

Um die Analysen mit bereits vorliegenden Klassifikationen vergleichen zu können, wurden Gruppe nach entsprechenden Vorgaben gebildet. Die Stichprobe wurde in etwa gleich große Gruppen zerlegt um eine von den Zellbesetzungen unabhängige Schätzung zu liefern. Hierzu wurden die Gruppen anhand der Dezile in etwa 10 gleich starke Gruppen gebildet (siehe Tab 11 -14).

Da es diese Gruppeneinteilungen jeweils für das chronologische Alter und das Knochenalter durchgeführt wurde, entstanden somit vier verschiedene Gruppen.

1. Zerlegung des chronologischen Alters auf Basis vorgegebener Kategorien.
2. Zerlegung des chronologischen Alters auf Basis der Dezile.
3. Zerlegung des Knochenalters auf der Basis vorgegebener Kategorien.
4. Zerlegung des Knochenalters auf Basis der Dezile.

In allen vier Gruppen, d.h. für beide Altersvariablen und in beiden Varianten der Klassifikation wurden die Werte für IGF-I und IGFBP-3 bestimmt. Dabei wurden jeweils die Mittelwerte und die Range definiert, (diese als die Differenz zwischen Minimum und Maximum) und über die Gruppen hinweg spezifiziert. Um jeweils den Vergleich zwischen den beiden Altersvariablen (das chronologische Alter und das Knochenalter) zu erzielen, wurden die Varianten nebeneinander gestellt.

Dies wurde zunächst tabellarisch dargestellt, wobei hier von Interesse die unterschiedlichen Perzentilen in den unterschiedlichen Gruppen sind.

VI. Ergebnisse

1.1. Deskriptive Statistiken

In einem ersten Schritt wurde die statistische Analyse der vorhandenen Parameter vorgenommen, der Mittelwert ermittelt, Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung je nach definierter Variablen berechnet.

Variable/Namen	Anzahl	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Chronol. Alter	108	105,93	40,75	36	198,00
Alter in Tagen	108	3324,65	1180,44	1203,00	6083,00
Alter in Monaten	108	109,00	38,70	39,44	199,44
Alter in Jahren	108	9,11	3,23	3,30	16,67
Knochenalter	108	79,11	29,49	10,00	156,00
Mittelwert WH	108	18,71	8,29	10,20	59,10
IGFBP-3	108	2,89	1,02	0,80	7,80
IGF I	108	81,50	51,01	18,00	302,00

Tabelle 4: Deskriptive Statistik des gesamten Datenpools

Variable/ Namen	Anzahl	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter in Tagen	22	3043,45	1136,88	1203,00	5036,00
Alter in Mon.	22	99,79	37,27	39,44	165,11
Alter in Jahren	22	8,34	3,11	3,30	13,00
Knochenalter	22	72,59	38,31	10,00	132,00
Mittelwert WH	22	19,12	7,00	10,70	33,40
IGFBP 3	22	3,29	0,94	1,80	5,50
IGF I	22	85,41	60,59	23,00	302,00

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der Gruppe „Mädchen“

Die deskriptiven Statistiken der Gruppe « Mädchen » ergab einen sehr heterogenen Datensatz. Eine relevante statistische Auswertung konnte hier nicht erwartet werden, so dass der Fokus der Datenanalyse auf die deutlich umfangreichere Gruppe der Jungen gesetzt wurde.

Variable	Anzahl	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter in Tagen	86	3396,58	1187,04	1350,00	6083,00
Alter in Mon.	86	111,36	38,92	44,26	199,44
Alter in Jahren	86	9,31	3,25	3,70	16,67
Knochenalter	86	80,83	39,83	18,00	156,00
Mittelwert WH	86	18,61	8,62	10,20	59,10
IGFBP 3	86	2,79	1,02	0,80	7,80
IGF -I	86	80,49	48,58	18,00	280,00

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Gruppe „Jungen“

1.2. Zerlegung der Daten nach vorgegebenen Kategorien

Die numerisch deutlich größere Gruppe der Jungen wurde aufgrund der angegebenen Parameter einer statistischen Analyse unterzogen. Angelehnt an den bereits definierten Altersgruppen im IGF-I Kit von Omeia wurden kleine Altersgruppen gebildet um den Datentrend zu erfassen. Eine Splittung in zwei Kategorien - nach chronologischem Alter und nach Knochenalter - erfolgte im Anschluss.

Die Aufteilung in Altersgruppen ergab in beiden Kategorien 4 Kerngruppen.

Die 1. Altersgruppe lag zwischen 36 – und 72 Monaten (3.-6.Lj), die 2. Gruppe zwischen 72 – 108 Monaten (6. – 9.Lj), die 3. Kerngruppe zwischen 108- und 144 Monaten (9 – 12 Lj) und die 4. erfasste die Kinder älter als 12 Jahre. In der Kategorie « chronologisches Alter » waren die 2. und 4. Gruppe die stärksten Altersgruppen. In der Kategorie « Knochenalter » entstand eine kleine Gruppe (n=8) von Kindern mit einem Knochenalter unter 3 Jahren und einem chronologischem Alter älter als 3.

Knochenaltr in Monate	Anzahl	Prozent	Anzahlkum.	Prozent kum
< 36	8	9,3	8	9,3
36 - 72	34	39,5	42	48,84
72 - 108	16	18,6	58	67,44
108 - 144	21	24,4	79	91,86
> 144	7	8,1	86	100

Tabelle 7: Zerlegung der Daten nach definierten Altersgruppen und nach Kategorie „Knochenalter“

Chron.Alter in Monate	Anzahl	Prozent	Anzahl kum.	Prozent kum
36 - 72	16	18,60	16	18,60
72 - 108	28	32,56	44	51,16
108- 144	18	20,93	62	72,09
>144	24	27,91	86	100,00

Tabelle 8: Zerlegung der Daten nach definierten Altersgruppen und nach der Kategorie „ chronologisches Alter“

1.3. Zerlegung der Daten nach Lebensjahren

Angelehnt an den standardisierten Tabellen von Elmlinger und Ranke [37] wurde der vorhandene Datensatz nach Lebensjahren eingeteilt.

Elmlinger et al.: IGF-I and IGFBP-3 automated non-isotopic assays 659

Table 2 Age-dependent reference ranges, 0.1st centile and 95% reference range, and means and ± 1 SD and ± 2 SD ranges for IMMULITE* (A) IGF-I and (B) IGFBP-3 concentrations and (C) the IGF-I/IGFBP-3 molar ratio.

Age	Sex	n	A: IGF-I, ng/ml									
			0.1 Perc.	2.5 Perc.	50 Perc.	95 Perc.	97.5 Perc.	-2 SD	-1 SD	Mean	+1 SD	+2 SD
1-7 d*	m/f	28/17	10	10	13	27	32	3	9	15	21	27
8-15 d*	m/f	20/20	10	11	25	35	41	7	16	25	34	43
0.5-6 mo*	m/f	13/12	39	48	155	272	313	6	81	156	231	306
6-12 mo	m/f	10/9	34	57	140	298	344	56	89	140	222	350
1.0-1.9 y	m/f	11/16	33	55	134	284	327	54	85	134	211	333
2.0-2.9 y	m/f	14/3	31	51	125	263	303	50	79	125	196	309
3.0-3.9 y	m/f	3/2	30	49	119	251	289	48	76	119	187	294
4.0-4.9 y	m/f	3/4	29	49	118	246	283	48	75	118	184	288
5.0-5.9 y	m/f	8/5	30	50	119	248	286	49	76	119	186	291
6.0-6.9 y	m/f	17/14	31	52	124	258	297	51	80	124	194	302
7.0-7.9 y	f	9	39	62	140	277	316	61	93	140	212	321
7.0-7.9 y	m	13	31	52	125	261	300	51	80	125	195	305
8.0-8.9 y	f	15	44	70	155	302	344	69	103	155	233	349
8.0-8.9 y	m	13	35	58	139	287	329	57	89	139	216	335
9.0-9.9 y	f	15	52	81	178	343	389	80	119	178	265	395
9.0-9.9 y	m	13	41	67	159	325	373	66	102	159	245	380
10.0-10.9 y	f	25	62	97	210	400	453	96	142	210	311	460
10.0-10.9 y	m	18	49	80	188	382	438	79	122	188	289	446
11.0-11.9 y	f	23	79	122	259	488	551	120	176	259	381	559
11.0-11.9 y	m	22	62	101	233	470	538	99	152	233	357	547
12.0-12.9 y	f	18	101	155	324	604	680	152	222	324	473	691
12.0-12.9 y	m	17	82	131	301	604	690	129	197	301	460	701
13.0-13.9 y	f	25	125	190	391	716	805	187	270	391	565	817
13.0-13.9 y	m	21	108	172	388	765	872	170	256	388	586	886
14.0-14.9 y	f	30	148	222	446	800	896	219	312	446	636	908
14.0-14.9 y	m	32	137	215	470	905	1026	212	316	470	700	1043
15.0-15.9 y	f	48	161	238	467	823	917	235	331	467	659	930
15.0-15.9 y	m	40	153	236	500	940	1060	232	341	500	734	1077]
16.0-16.9 y	f	41	157	228	438	755	839	225	314	438	610	850

Abb. 10: Auszug aus den Referenzwerten für Immulite IGF I und IGFBP 3 (Elmlinger et al 2004)

Es wurden kleine Altersgruppen entsprechend der Lebensjahre erstellt und der Mittelwert für IGF I und IGFBP 3 berechnet. Diese Einteilung wurde sowohl für beiden Kategorien - „chronologisches Alter“ als auch für die Kategorie „Knochenalter“ getrennt vorgenommen.

Chron. Alter in Jahren	Chron. Alter in Monaten	Anzahl
3 - 4 J	36 - 48 M	1
4 - 5 J	48 - 60 M	5
5 - 6 J	60 - 72 M	10
6 - 7J	72 - 84 M	13
7 - 8J	84 - 96 M	7
8 - 9J	96 -108 M	8
9 - 10J	108 - 120 M	2
10 - 11J	120 - 132 M	13
11 - 12J	132 - 144 M	3
12 - 13 J	144 - 156 M	11
13 - 14 J	156 - 168 M	6
14 -15J	168 - 180 M	4
15 - 16J	192 M	3

86

Tabelle 9: Zerlegung der Daten nach Lebensjahren und nach Kategorie „chronologisches Alter“

Es entstanden dadurch ungleich starke Gruppen, wie zum Beispiel, die Gruppe der 3-4 jährigen mit einem einzigen Kind oder die Gruppe der 9-10 jährigen und 11-12 jährigen mit 2 bzw. 3 Kinder, welche numerisch sehr schwach waren. Gleichzeitig ergaben sich numerisch sehr starke Gruppen wie z.B. diejenige der 5 - 7 jährigen und der 10-11 sowie die Gruppe der 13-14 jährigen. Aus dem berechneten Mittelwert für IGF I und IGFBP 3 war deshalb kein Trend erkennbar.

Bei den IGFBP 3 Werten ergab sich eine kontinuierliche lineare Steigung der Werte bis zur Gruppe der 9-10 jährigen. Hier abberierte der Wert, was auf die geringe Menge der Daten in dieser Gruppe zurückzuführen war (n=2). Ähnlich zeigt sich eine breite Streuung der Daten in den numerisch schwachen Gruppen der älteren Kinder, welche a. e. auf der geringen Anzahl der Daten zurückzuführen ist. Dieselbe Situation zeigt sich in der Zusammenstellung der IGF I Werte, welche einen deutlichen Trend in den numerisch starken Gruppen erkennen lässt, jedoch in den schwachen Gruppe eine ungenaue Aussage liefert. Eine ähnliche Konstellation ergibt sich in der Einteilung nach der Kategorie „Knochenalter“.

Knochenalter in Jahren	Knochenalter in Monaten	Anzahl
< 3 J		8
3 - 4 J	36 - 48 M	15
4 - 5 J	48 - 60 M	17
5 - 6 J	60 - 72 M	8
6 - 7J	72 - 84 M	4
7 - 8J	84 - 96 M	3
8 - 9J	96 - 108 M	4
9 - 10J	108 - 120 M	10
10 - 11J	120 - 132 M	7
11 - 12J	132 - 144 M	5
12 - 13 J	144 - 156 M	5
13 - 14 J	156 - 168 M	0
14 -15J	168 - 180 M	0
15 - 16J	192 M	0

86

Tabelle 10: Zerlegung der Daten nach Lebensjahren und nach Kategorie „Knochenalter“

Auch hier ergeben sich ungleich starke Gruppen, wenn auch die Verteilung in Vergleich zu den Gruppen nach der Kategorie „chronologisches Alter“ unterschiedlich ausfallen. So z.B. sind hier numerisch deutlich stark die Altersgruppen zwischen dem 3.- 4. und 4. und 5. Lebensjahr, sowie die Gruppe zwischen dem 9. und 10. Lebensjahr. Eine kleine, jedoch zu erwartende Gruppe, stellt die Kinder mit einem Knochenalter unter 3 Jahren her.

Aus statistischer Sicht konnte auch diese Einteilung keinen Trend erwarten lassen, da die breite Streuung der Daten in den numerisch schwachen Gruppen keine relevante Aussage zuließ.

1.4. IGF-I und IGFBP-3 innerhalb gleich starker Gruppengrößen

Eine weitere Option der Dateneinteilung bestand in der Bildung annähernd numerisch gleich großer Gruppen in beiden Kategorien nach vorheriger Einteilung des Datensatzes in Dezilen. In diesen Datengruppen wurde der Mittelwert ermittelt und die Perzentilen (3- 97 P) für IGF-I und IGFBP-3 berechnet.

IGF- I nach chron. Alter/Mon	N	3P	10P	25P	50P	75P	90P	97P
0 - 65,67	8	18,00	18,00	20,00	27,00	45,50	63,00	63,00
65,67 - 73,64	10	38,00	38,00	38,00	43,50	52,00	83,00	84,00
73,64 - 79,31	7	35,00	35,00	41,00	51,00	63,00	79,00	79,00
79,31 - 94,39	9	24,00	24,00	40,60	56,50	67,00	76,00	76,00
94,39 - 106,23	9	18,00	18,00	49,00	62,00	97,00	148,00	148,00
106,23 - 124,03	8	37,00	37,00	58,00	77,00	97,00	134,00	134,00
124,03 - 139,44	9	46,00	46,00	64,00	73,00	110,00	129,00	129,00
139,44 - 152,20	9	40,00	40,00	76,00	127,00	150,00	169,00	169,00
152,20 - 161,64	9	75,00	75,00	90,00	92,00	121,00	200,00	200,00
161,64 <	8	79,00	79,00	196,50	136,50	198,00	280,00	280,00

Tabelle 11: Berechnung der Perzentilen für die IGF-I Werte in der Zerlegung der Daten in Dezilen Kategorie „Chronologisches Alter“

Die lineare Steigerung der Mittelwerte für IGF-I und IGFBP-3 ist in diesem Fall nicht gegeben. Die Werte zeigen teils höhere und teils niedrigere Werte als das Median. Dieses Phänomen zeigt sich unabhängig von den Alterszeitspannen und tritt willkürlich auf. Zum Beispiel in der Gruppe der Kinder im Alter zwischen 94 und 106 Monaten mit einer Altersspanne von 12 Monaten ist der IGFBP-3 Wert höher (3,1ng /ml) als in der nächst höheren Altersgruppe (2,7 ng /ml). So ist der Wert in der Altersgruppe 152 – 161 Monate mit einer Altersspanne von 9 Monaten höher (3,6 ng /ml) als der Wert in der nächst höherer Altersgruppe (3,3 ng /ml), wo man diesen niedriger erwarten würde.

Das Phänomen kann durch die unterschiedliche Knochenretardierung erklärt werden

IGF-I nach KA/Mon	N	3P	10P	25P	50P	75P	90P	97P
0 - 36	8	18,00	18,00	22,00	37,00	61,00	82,00	82,00
36.00 - 48.00	9	22,00	22,00	38,00	42,00	50,00	76,00	76,00
48.00 - 53.00	8	37,00	37,00	39,00	41,00	48,00	52,00	52,00
53.00 - 60.00	9	35,00	35,00	52,00	62,00	68,00	84,00	84,00
60.00 - 72.00	8	18,00	18,00	24,00	67,00	108,00	148,00	148,00
72.00 - 84.00	7	33,00	33,00	40,00	80,00	105,00	114,00	114,00
84.00 - 113.00	11	40,00	47,00	64,00	73,00	79,00	110,00	134,00
113.00 - 120.00	9	46,00	46,00	95,00	127,00	138,00	169,00	169,00
120.00 - 138.00	8	64,00	64,00	82,50	126,50	195,00	280,00	280,00
138.00<= ba	9	79,00	79,00	103,00	113,00	144,00	206,00	206,00

Tabelle 12: Berechnung der Perzentilen für die IGF-I Werte in der Zerlegung der Daten in Dezilen Kategorie „Knochenalter“

Das gleiche Phänomen ist auch in der Einteilung mit der Kategorie „Knochenalter“ anzutreffen. Hier tritt der disharmonische Anstieg der Daten in verschiedenen Altersgruppen auf. Die lineare Steigerung in der IGF I Werte nach Knochenalter wird einmal in der Altersgruppe 72 – 84 Monaten und dann in der Altersgruppe 84 -113 Monaten unterbrochen. Dasselbe gilt auch für die für IGFBP 3 Werte in der Alterszeitspanne 60 -72 Monate und 72- 84 Monate sowie 113 – 120 Monaten.

IGFBP-3 nach chron. Alter/Mon	N	3P	10P	25P	50P	75P	90P	97P
0 - 65,67	8	0,80	0,80	1,15	1,70	2,10	2,80	2,80
65,67 - 73,64	10	1,40	1,55	2,10	2,40	2,80	3,10	3,30
73,64 - 79,31	7	1,80	1,80	2,10	2,50	3,00	3,10	3,10
79,31 - 94,39	9	1,70	1,70	2,40	2,40	2,70	4,30	4,30
94,39 - 106,23	9	1,00	1,00	2,00	3,10	3,20	4,00	4,00
106,23 - 124,03	8	1,80	1,80	2,15	2,75	3,45	3,90	3,90
124,03 - 139,44	9	1,90	1,90	2,60	2,90	3,30	3,90	3,90
139,44 - 152,20	9	2,00	2,00	2,40	2,80	3,50	4,70	4,70
152,20 - 161,64	9	2,10	2,10	3,00	3,60	4,30	7,80	7,80
161,64 <	8	2,40	2,40	2,60	3,30	4,60	4,70	4,70

Tabelle 13: Berechnung der Perzentilen für die IGFBP-3 Werte in der Zerlegung der Daten in Dezilen Kategorie „Chronologisches Alter“

IGBP-3 nach KA /Mo	N	3P	10P	25P	50P	75P	90P	97 P
0 - 36	8	0,80	0,80	1,25	2,40	2,85	3,20	3,20
36.00 - 48.00	9	1,20	1,20	1,70	2,10	2,40	2,40	2,40
48.00 - 53.00	8	1,80	1,80	2,00	2,25	2,65	3,30	3,30
53.00 - 60.00	9	2,30	2,30	2,80	3,10	3,50	4,30	4,30
60.00 - 72.00	8	1,00	1,00	1,65	2,10	2,55	3,10	3,10
72.00 - 84.00	7	1,90	1,90	2,00	2,40	3,10	3,90	3,90
84.00 - 113.00	11	1,80	2,00	2,40	3,30	3,50	3,90	3,90
113.00 - 120.00	9	2,20	2,20	2,50	2,90	3,40	4,80	4,80
120.00 - 138.00	8	2,10	2,10	2,80	3,50	4,70	7,80	7,80
138.00<	9	2,40	2,40	2,80	3,40	3,60	4,60	4,60

Tabelle 14: Berechnung der Perzentilen für die IGFBP-3 Werte in der Zerlegung der Daten in Dezilen Kategorie „Knochenalter“

1.5. IGF I und IGFBP-3 Werte in der Kategorie chronologisches Alter nach vorgegebenen Altersgruppen

Angelehnt an die OMEIA Referenzwerte mit Altersabschnitten von je drei Jahren wurden die erhobenen Daten erneut gruppiert und jeweils die Perzentilen von der 3. bis zur 97. Perzentile berechnet

PERZENTILE IGF- I ng/ml nach chron. Alter						
P_3	P_10	P_25	P_50	P_75	P_90	P_97
18.00	18.00	27.00	39.00	53.50	82.00	84.00
18.00	33.00	41.00	52.00	68.00	97.00	148.00
37.00	46.00	64.00	77.00	112.00	129.00	134.00
40.00	75.00	88.00	111.50	161.50	200.00	280.00

Tabelle 15: Berechnung der Perzentilen für die IGF-I Werte in definierten Altersgruppen, Kategorie „Chronologisches Alter“

PERZENTILE IGFBP-3 in µg/ml nach chron. Alter						
P_3	P_10	P_25	P_50	P_75	P_90	P_97
0,8	1,10	1,40	2,10	2,60	2,90	3,30
1,00	1,70	2,20	2,50	3,10	3,50	4,30
1,80	1,90	2,50	2,95	3,40	3,90	3,90
2,00	2,20	2,50	3,30	4,30	4,70	7,80

Tabelle 16: Berechnung der Perzentilen für die IGFBP-3 Werte in definierten Altersgruppen, Kategorie „Chronologisches Alter“

1.6. IGF I und IGFBP-3 Werte in der Kategorie Knochenalter nach vorgegebenen Altersgruppen

PERZENTILE IGF- I ng/ml nach Knochenalter						
P_3	P_10	P_25	P_50	P_75	P_90	P_97
18.00	18.00	22.00	37.00	61.00	82.00	82.00
18.00	35.00	38.00	50.00	67.00	79.00	148.00
33.00	40.00	51.00	74.00	101.00	114.00	134.00
46.00	64.00	90.00	112.00	160.00	190.00	280.00
79.00	79.00	86.00	113.00	144.00	206.00	206.00

Tabelle 17: Berechnung der Perzentilen für die IGF-I Werte in definierten Altersgruppen , Kategorie „Knochenalter“

PERZENTILE IGFBP-3 µg/ml nach Knochenalter						
P_3	P_10	P_25	P_50	P_75	P_90	P_97
0,87	0,80	1,25	2,40	2,85	3,20	3,20
1,20	1,60	1,90	2,40	2,80	3,30	4,00
1,80	1,90	2,20	2,80	3,35	3,90	3,90
2,10	2,35	2,65	3,00	3,90	4,75	7,80
2,40	2,40	2,80	3,50	3,60	4,60	4,60

Tabelle 18: Berechnung der Perzentilen für die IGFBP-3 Werte in definierten Altersgruppen , Kategorie Knochenalter

In den vorgegebenen Gruppen wird eine lineare Steigerung der Werte für IGF-I und IGFBP-3 in der 50. Perzentile in beiden Kategorien nachgewiesen. Aufgrund des umfangreichen Datensatzes konnte auch ein Trend erfasst werden und zwar einer linearen Steigerung der Werte direkt proportional zu den Altersgruppen, Tatsache welche bereits Elmlinger und Ranke für gesunde normalwüchsige Kinder beweisen konnten [37].

1.7. Vergleich zwischen den Kategorien in den vorgegebenen Altersgruppen für IGF-I

Wenn nun ein Vergleich zwischen den Kategorien „chronologisches Alter“ und „Knochenalter“ für das IGF-I erstellt wird, so wird ein zeitversetztes Wertintervall ersichtlich. D.h. ein entwicklungsverzögerter Patient mit einem chronologischen Alter von 3 – 6 Jahren weist einen IGF-I Wert auf, der einem Patienten mit einem Knochenalter von kleiner als 3 Jahren entspricht. Diese Intervalle werden auch in den folgenden Altersgruppen wiedergefunden. So z.B. zeigt ein Kind mit einem chronologischen Alter von 9-12 Jahren einen Wert für IGF-I entsprechend einem Alter zwischen 6- 9 Jahren.

Alter	IGF-I ChA	IGF-I KA
<3 Jahren		37
3 - 6 Jahren	39	50
6 - 9 Jahren	52	74
9 -12 Jahren	77	112
12 -15 Jahren	111	113
>15 Jahren		

Abb. 11: Vergleich 50. Perzentile für IGF I in der Kategorie KA und ChA in festgelegte Altersgruppen

1.8. Vergleich zwischen den Kategorien in den vorgegebenen Altersgruppen für IGFBP-3

Dasselbe Phänomen wird auch in der Gruppe der IGFBP 3 Werte beobachtet.

Hier ist die Korrelation der Werte aufgrund der geringeren Spannweite jedoch weniger offensichtlich.

Es trifft auch hier folgende Schlussfolgerung zu: ein kleinwüchsiger entwicklungsverzögerter Patient mit einem chronologischem Alter von z.B. 6-9 Jahren weist einen IGFBP 3 Wert auf der einem Patienten mit einem Knochenalter von 3-6 Jahren entspricht.

Alter	IGFBP-3 ChA	IGFBP-3 KA
<3 Jahren		2,4
3 - 6 Jahren	2,1	2,4
6 - 9 Jahren	2,5	2,8
9 -12 Jahren	2,95	3
12 -15 Jahren	3,3	3,5
>15 Jahren		

Abb.12: Vergleich 50 Perzentile für IGF BP 3in der Kategorie KA und ChA in festgelegte Altersgruppen

1.9. Vergleich Referenzwerte und eigene Daten in den vorgegebenen Kategorien für IGF I

Vergleicht man die OMEIA Referenzwerte des Herstellers mit den in-house erstellten Referenzwerten des Labors im Dr. von Hauner Kinderspital und den erhobenen Daten für IGF-I, so wird eine ähnliche Konstellation erkennbar. Zum einen ist die Spannweite der Werte zum Teil unterschiedlich aufgrund der differierenden Größe der zugrunde liegenden Datensätze.

Zum anderen ist die Altersgruppenverteilung verschieden wenn auch vergleichbar

Eine Korrelation der Werte in den jeweiligen Kategorien wird sich gleichermaßen darstellen lassen.

Alter	IGF-I Wert IDS KIT in µg/L
<1	12 - 108
1 - 3j	13 - 100
3 - 6j	26 - 280
6 - 9j	85 - 230
9 - 12j	98 - 404
12 - 15j	142 - 525
15 - 20j	146 - 415

Tabelle 19: DSL Kit OMEIA – Referenzreihe des Herstellers in vorgegebenen Altersgruppen

Alter	ChA	KA
unter 3		18 - 82
3 - 6j	18 - 84	18 - 148
6 - 9j	18 - 148	33 - 134
9 - 12j	37 - 134	46 - 280
12 - 15j	40 - 280	79 -206

Tabelle 20: Referenzbereiche im eigenen Datenpool für IGF-I

Alter	IGF-I Wert IDS KIT in µg/L
0 - 2j	15 -111
3 - 5j	16 -156
6 - 8j	63 -191
9 - 11 j	92 -330
12 -14j	138 -570
15 - 17j	289 -566

Tabelle 21:DSL Kit OMEIA Referenzwerte im Labor der Dr. von Haunerschen Kinderspitals

VII. Diskussion und Schlussfolgerung

Der Kleinwuchs bedingt durch die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung ist die wichtigste und häufigste Diagnose in einer pädiatrisch - endokrinologischen Sprechstunde.

Das bisherige Vorgehen umfasste:

- a. Anamnese (Eigen- und Familienanamnese)
- b. Erstellen einer Perzentilenkurve mit Hilfe der anamnestischen auxiologischen Daten
- c. Körperliche Untersuchung mit aktueller Auxiologie und damit Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit (falls möglich)
- d. Laborchemische Untersuchungen speziell hinsichtlich der Bestimmung von IGF-I und IGFBP-3 (wie auch anderer Werte)
- e. Ausschluss einer chronischen Erkrankung
- f. Skeletalterbestimmung
- g. gegebenenfalls Endgrößenbestimmung.

Speziell Punkt d), beziehungsweise die Messung der IGF-I Werte (weniger IGFBP-3), ergibt in den allermeisten Fällen der Entwicklungsverzögerung niedrig normale – also grenzwertige- oder erniedrigte Werte. Nicht selten musste dann ein Wachstumshormonmangel mittels eines Stimulationsstests ausgeschlossen werden.

Seit langer Zeit galten und gelten die pharmakologischen Stimulationstests als einzige Methode zum Nachweis eines Wachstumshormonmangels. Zwischenzeitlich werden Meinungen laut, wonach Stimulationstests Nachteile in sich bergen. Zum einen seien sie unphysiologisch und beruhen in ihrer Aussagekraft auf willkürliche Festlegungen der Normwerte. Zum anderen basieren sie auf Assays unterschiedlicher Empfindlichkeit [21], seien teuer und aufwendig und von den kleinen Patienten nicht immer gut verträglich.

Fasst man die Ergebnisse verschiedener Studien zusammen, so erreichen die Stimulationstests eine Spezifität von ca. 0.5 – 0.7 (31) und selbst bei Anwendung zweier Tests erhält man theoretisch in 16% der Fälle falsch positive Ergebnisse [12]. Die Bestimmung der IGF-I und IGFBP-3 Werte wird im Rahmen der Abklärung eines Kleinwuchses als unerlässlicher Parameter gewertet.

Im Laufe der Jahre wurde ein cut-off-level des hGH zum Ausschluss eines Wachstumshormonmangels zunächst zwischen 4 und 7 µg/L festgelegt. Dieser Wert wurde zwischenzeitlich revidiert, lag dann bei 10 und liegt nun bei 8 µg/L [86].

Ziel der Arbeit war es:

1. Aus einem Kollektiv kleinwüchsiger entwicklungsverzögerter, (also retardiertes Knochenalter), präpubertärer aber sonst gesunder, nicht hGH defizienter Patienten (hier hauptsächlich männliche Patienten) IGF-I und IGFBP-3 Werte zu sammeln,
2. diese Werte sowohl aufs chronologische Alter zu beziehen und somit nach Altersgruppenbildung sie mit den vorgegebenen Normalwerten zu vergleichen,
3. diese Werte aber auch aufs Knochenalter zu beziehen und nach Altersgruppenbildung dann:
 - a. „Normwert“ Perzentilen zu erstellen
 - b. diese mit den vorgegebenen Normalwerten (alterbezogene) zu vergleichen,
4. und schließlich die Wertigkeit dieser knochenaltersabhängigen IGF-I und IGFBP-3 Werten in der Diagnostik des Kleinwuchses bei Entwicklungsverzögerung zu ermitteln.

Die Anzahl der Mädchen war mit 22 (23,7% des Gesamtdatenpools) im Vergleich zu der Gruppe der Jungen gering. Zudem ergab sich eine ungleiche Altersverteilung in dieser Gruppe. Ein Versuch die Einteilung der Altersgruppen nach einzelnen Lebensjahren vorzunehmen, brachte nicht die erhoffte, gleichmäßige Verteilung der Daten. Einige Gruppen beinhalteten lediglich die Daten einer einzelnen Person, so z. B: in den Altersgruppen 4/5 oder 9/10. Andere wiederum bestanden aus mehreren Personen.

Selbst durch die Bildung von Gruppen nach definierten Altersabständen (je drei Jahre), war die Anzahl der Daten pro Altersgruppe noch immer zu gering für eine aussagekräftige Statistik.

Wir lenkten den Fokus der Auswertung auf die Gruppe der Jungen mit insgesamt n=86. Hier konnte man eine statistische relevante Aussage erwarten.

Ein erster Versuch die Gruppe der Jungen nach Lebensjahren aufzuteilen, angelehnt an Elmlinger [37] scheiterte an der Heterogenität der Daten.

Es gab starke Gruppen zwischen dem 5.-7. Lebensjahr sowie dem 10.-11. und dem 12.-13. Lebensjahr.

Die erste Gruppe fällt mit dem Alter der Einschulung zusammen. Die Kinder fallen im Rahmen des Einschulungstests auf oder sind in der ersten Klasse im Vergleich zu ihren Kollegen kleiner. Diese Tatsache führt zu der Vorstellung in die endokrinologische Ambulanz. In diesem Alter geht die Abklärung des Kleinwuchses in den meisten Fällen von den Eltern oder Pädiatern aus (siehe Abb. 10 Seite 53 und Tab 9 Seite 54).

Es wurden Altersgruppen (nach chronologischem Alter) gebildet welche:

- a. eine annähernd gleiche Gruppenstärke boten (Dezilen) und
- b. Altersgruppen wie in den vorgegebenen Normwerttabellen für IGF-I und IGFBP-3
(um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu haben).

Die ermittelten IGF-I Werte (nach chronologischem Alter) der Altersgruppen, zeigten keine lineare Steigung, wie es zu erwarten wäre im Normalfall. Dies liegt an der ungleichen Verteilung der jeweiligen Knochenalterretardierung. Ebenso der Verlauf der IGFBP-3 Werte (siehe Seite 56-58).

Es wurden danach Altersgruppen nach Knochenalter gebildet, zu erst als Dezile, dann nach vorgegebener Normwerttabelle zwecks einer besseren Vergleichbarkeit der Daten. Auch hier zeigt sich die fehlende lineare Steigung der IGF-I und IGFBP-3 Werte. Eine Erklärung hierfür ist die Heterogenität des chronologischen Alters der Patienten vermutlich auch die Assoziation mit anderen sehr heterogenen Daten der Auxiologie (Gewicht), soziales Umfeld, usw. (siehe Seite 56-58).

Die Dezilen für die Gliederung nach chronologischem Alter und nach Knochenalter konnten nicht identisch gewählt werden, was die Aussagekraft nochmals einschränkte.

Anders allerdings verhält es sich, wenn die Gruppenbildung nach vorgegebenen Normwerttabellen erfolgt.

Hier liegen jeweils 4-5 Gruppen vor, wobei jeweils drei Lebensjahre zu einer Gruppe zusammengefasst wurden (siehe Seite 52/53).

In der Gliederung nach chronologischem Alter konnte von der 3. bis zur 97. Perzentile eine lineare Steigung sowohl für IGF-I als auch für IGFBP-3 gezeigt werden.

Auch in der Gliederung nach Knochenalter findet man das gleiche Verhaltensmuster.

Erklärt kann dieses Phänomen durch die größere Patientenhomogenität (trotz ihrer Heterogenität) werden; man fasst drei Jahrgänge zusammen.

Der diagnostisch wichtigste Punkt ist allerdings die Beobachtung, dass im Vergleich zwischen der Gliederung nach chronologischem Alter und der Gliederung nach Knochenalter (speziell in den 3 Jahresgruppen), sowohl die IGF-I Werte als auch die IGFBP-3 Werte in der Knochenaltergruppe höher sind (siehe Seite 59/60). Dieser Unterschied ist so deutlich, dass Befunde einer Altersgruppe nach Knochenalter geordnet übereinstimmen mit Befunden der „jüngeren“ Gruppen nach chronologischen Alter geordnet.

Vergleicht man die hier ermittelten, nach Knochenalter gruppierten Werte für IGF-I und IGFBP-3 mit dem vorgegebenen Normalwerten, so findet man eine gute Korrelation. Dies trifft partiell auch für die nach chronologischem Alter gegliederten Werte, was bedeutet dass eine partielle Überlappung durchaus vorliegt und erneut die Aussagekraft der knochenalterbezogenen IGF-I Werte (und IGFBP

3 Werte) schmälert. Anhand der doch relativ kleinen Patientenzahlen ist es nicht gelungen diese Überlappung in eine klare Trennung der Daten zu führen. Hierzu wäre ein größeres Patientenkollektiv nötig.

Ein weiterer „Risikofaktor“ bezüglich der Interpretation der Daten hinsichtlich der Streuung der IGF-I und IGFBP-3 Werte, ist die Tatsache, dass unterschiedliche Radiologen bzw. Pädiater, also „Leser“ das Knochenalter bestimmt haben.

Dennoch kann man anhand dieser Daten folgende Schlussfolgerung ziehen:

Ein entwicklungsverzögerter kleinwüchsiger präpubertärer Patient (hGH Mangel ausgeschlossen) mit z.B. einem chronologischem Alter von 3 -6 Jahren weist einen 50% IGF I (wie auch 50% IGFBP - 3 Wert) auf, der einen 50% Wert eines Patienten mit einem Knochenalter von weniger als 3 Jahren entspricht. Dies gilt in dieser Aussageform für alle Altersgruppen (siehe Seite 61/62).

Dies unterstreicht nochmals den Zusammenhang zwischen Knochenalter und IGF-I bzw. IGFBP-3.

Aus diagnostischer Sicht, stellen diese Ergebnisse eine diagnostische Hilfestellung dar. Ein ermittelter, auf das chronologische Alter bezogener, erniedrigter IGF-I (wie auch IGFBP-3) Wert, sollte demzufolge bevorzugt aufs Knochenalter bezogen werden. Liegt dieser Wert im „sicheren“ Normbereich, kann bei Fehlen anderer, auf ein Wachstumshormonmangel hinweisender klinischer Daten, auf einen Stimulationstest verzichtet werden.

VIII. Zusammenfassung

Aus einem männlichen Kollektiv kleinwüchsiger, entwicklungsverzögerter, präpubertärer Jungen (n= 86) mit sicherem Ausschluss eines hGH Mangels, wurden Knochenalter, IGF-I und IGFBP-3 hinsichtlich ihrer Wertigkeit in der Diagnostik der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung untersucht.

Dafür wurden erstmals IGF-I und IGFBP-3 Werte auf das Knochenalter bezogen (nicht wie bisher auf das chronologische Alter).

Es gelang erstmals sogenannte „Normwertperzentilen“ für knochenalterassoziierte IGF-I und IGFBP-3 Werte zu erstellen.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass trotz relativ großer Schwankungen eine lineare Beziehung zwischen IGF-I und IGFBP-3 einerseits und dem Knochenalter andererseits besteht.

IGF-I und IGFBP-3 Werte sollten statt auf das chronologische Alter auf das Skeletalter der Patienten mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung bezogen werden.

IX. Literaturverzeichnis:

1. Albiston AI, Herington AC: Tissue distribution and regulation of insulin-like growth factor(IGF)-binding protein –3 messenger ribonucleic acid (mRNA) in the rat: Comparison with IGF-I mRNA expression. *Endocrinology* 1992; 130: 497-502.
2. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, Bouillon R, Crowe B, Selander K, Valle D, Lamberts SW: Human growth hormone (GH) replacement in adult hypopituitary patients: long- term effects on body composition and lipid status 3 year results from the HypoCCS database: *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1600-1606
3. Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC: National cooperative study substudy VI: the clinical utility of growth-hormone-binding-protein, insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding-protein 3 measurements. *J Paediatr.* 1997 Jul; 131(1 Pt 2):56-60
4. Ballard J, Baxter R, Binoux M, Clemmons D, Drop S, Hall K, Hintz R, Rechler M, Rutanen E, Schwander J: On the nomenclature of the IGF-binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:751-752
5. Bang P, Baxter RC, Blum WF, Breier BH, Clemmons DR, Hall K, Hintz RL, Holly JM, Rosenfeld RG, Zapf J: Valid measurements of total IGF concentrations in biological fluids. Recommendations from the 3rd International Symposium of Insulin-like Growth Factors. *Endocrinology* 1995; 136:816-817
6. Bauer M, Meiler B, Schmidt H, Schwarz HP , Kiess W : CHARGE Assoziations : Störung der Wachstumshormon IGF I Achse als mögliche Ursache des Kleinwuchses. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998.146 :222-224, Spinger Verlag
7. Baxter RC: Characterization of the Acid-labile subunit of the growth hormone dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:265-272
8. Baxter RC, Cowell CT: Diurnal rhythm of growth hormone independent binding protein for insulin-like growth factors in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:265-272

9. Baxter R, Martin J: Radioimmunoassay of growth hormone-dependent insulin like growth factor binding protein in human plasma. *J Clin Invest* 1986 78:1504-12,
10. Binoux M, Lalou C, Lassare C, Segovia B: Regulations of IGF bioavailability by IGFBP protease. In: Baxter RC, Gluckmann PD, Rosenfeld RG (eds): *The insulin-like growth factors and their regulatory proteins*. Elsevier, Amsterdam, pp 217-226
11. Blair JC, Camacho-Hubner C, Miraki Moud F, Rosberg S, Burren C, Lim S, Clayton PE, Bjarnason R, Albertsson-Wikland K, Savage MO: Standard and low dose IGF-I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2004; 60(2):163-8; discussion 161
12. Blum WF, Breier BH: Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. *Growth Regul* 4 1994 ; 1(suppl) : 11-19
13. Blum WF, Albertsson WK, Rosberg S, Ranke MB : Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-1616
14. Blum WF, Ranke MB: Use of insulin-like growth factors-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Horm Res* 1990; 33 Suppl 4:31-37
15. Blum WF, Ranke MB: Plasma IGFBP-3 levels as clinical indicators; in Spencer EM(ed): *Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors*. New York Elsevier, 1991, pp 381-393
16. Blum WF, Ranke MB, Lechner B, Bierich JR: The polymorphic pattern of somatomedin during human development. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116: 445-451
17. Blum WF, Behringer J, Weber P, Ranke MB: Serum levels of insulin-like growth factors(IGF) –I and –II and IGF-binding protein 3 depend on liver function. *Horm Res* 1991; 35(suppl 2):38.
18. Blüher S, Kratsch J, Kiess W: Insulin-like growth factor I, growth hormone and insulin in white adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005 Dec. 19(4):577-87

19. Boulle N, Baudin E, Gicquel C, Logie A, Bertherat J, Penformis A, Bertagna X, Luton JP, Schlumberger M, Le Bouc Y: Evaluation of plasma insulin-like growth factor binding protein-2 as a marker for adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2001 Jan; 144(1):29-36
20. Breier BH, Gallaher BW, Gluckmann PD: Radioimmunoassay for insulin-like growth factor I: Solutions to some potential problems and pitfalls. *J. Endocrinol* 1991; 128 347-357.
21. Butenandt, Otfried: Wachstumsstörungen rechtzeitig erkennen – Ein Leitfaden für die tägliche Praxis. Herausgeber Prof. Dr. med. O. Butenandt/ Dt. KabiVitrum GmbH
22. Carel JC, Kelly PA, Christen Y: *Deciphering Growth* Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2005
23. Chatelain P, Bouillat B, Cohen R, Sassolas G, Souberbielle J.C., Rutton A: Assay of growth hormone levels in human Plasma using commercial kits, analysis of some factors influencing the results. *Acta Paediatr Scand* 1990, 370 (Suppl), 56-61
24. Chin E, Thou J, Dai J, Baxter RC, Bondy CA: Cellular and regulation of gene expression for components of the insulin-like growth factors ternary binding protein complex. *Endocrinology* 1994,134: 2498-2504
25. Cianfari S, Tondinelli T, Spandoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B: High velocity and IGF-I assesment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Aug; 57(2):161-7
26. Cotterill AM, Cowell CT, Baxter RC, Mcneil D, Silinik M: Regulation of the growth hormone-independent growth factor- binding protein in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Nov; 67(5):882 -7
27. Cuneo EC, Hickman PE, Wallace JD, Teh BT, Ward G, Veldhuis JD, Waters MJ: Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. *Clin Endocrinol* 1995;43:265-275
28. Clayton PE : The Role of insulin-like growth factor in the diagnosis of growth hormone deficiency in Ranke MB, Wilton P(eds): *Growth Hormone Therapie in KIGS, 10 Year´s Experience*. Heidelberg-Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999, pp53-64.

29. Crist-Crain M, Schild U, Müller B: Sinnvolle Anwendung endokrinologischer Tests. Schweiz Med Forum 2004 ;4 :1113-1119
30. Darendeliler F, Ocal C, Bas F: Evaluations of insulin-like growth factor (IGF) – I and IGF binding protein-3 generation test in short stature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005 May; 18(5):443-52
31. Daughaday WH, Hall K, Salmon WD Jr., Van den Brande JL, Van Wyk JJ: On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab 1987a; 65:1075-1076
32. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ: A growth-deficient phenotype in heterozygous mice carrying an IGF-II gene disrupted by targeting. Nature 1990; 345:78-80
33. Donaldson DL, Pan F, Hollowell JG, Stevenson JL, Gifford RA, Moore WV: Reliability of stimulated and spontaneous growth hormone levels for identifying the child with low secretion. J Clin Endocrinol Metab 1991, 72, 647 – 652.
34. Dötsch J, Siebler T, Blum WF, Rascher W, Kiess W : Good growth despite very low levels of insulin-like growth factors. Eur J Pediatr 157:712-714
35. Van Doorn J, Ringeling AM, Rikken B, van Buul-Offers SC: Plasma levels of insulin-like binding protein-2 in prepubertal short children and its diagnostic value in the evaluation of growth hormone deficiency . Horm Res 2001; 55:147-154
36. Drop SLS: Report on the nomenclature of the IGF-binding proteins. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:1215-1216
37. Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB: Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF- binding protein 3 (IGFBP 3). Clin Chem Lab Med 2004; 42(6) 654-664
38. Emler CA, Schlach DS: Nutritionally induced changes in hepatic insulin-like growth factor I gene expression in rats. Endocrinology 1987;120:832-834
39. Firth SM, Baxter RC: Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr. Rev. 2002 Dec; 23(6):824-54

40. Frystik J, Skjaerbaek C, Dinesen B, Orskov H: Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. FEBS Lett 1994;384:185-191
41. Gianotii L, Broglio F, Aimaretii G, Arvat E, Colombo S, Di Summa M, Galliolo G, Pittoni G, Sardo E, Stella M, Zanello M, Miola C, Chigo E: Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH levels in catabolic conditions. J Endocrinol Invest 1998;21:115-121.
42. Green H, Morikawa M, Nixon T: A dual effector theory of growth hormone action differentiation 1985;29:195-198
43. Greulich WW, Pyle SI: Radiographic Atlas of the Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford University Press, 1952
44. Groell R, Lindbichler F, Riepl T, Gherra L, Roposch A, Fötter R: The reliability of bone age determination in central European children using the Greulich and Pyle method. Br J Radiol. 1999 May; 72 (857): 461-4
45. Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER: Insulin-like growth factors I and II in healthy men. Estimation of half- lives and productions rates. Acta Endocrinol (Copenh) 1989;121:753-758
46. Hasagewa Y, Hasagewa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanak T, Saisyo S, Yokoya S, Nishi Y, Miyamoto S, Sasaki N, Stene M: Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) for diagnosis of growth hormone deficiency. Endocrinol Jpn 1992; 39:585-591
47. Hol RI, Jones JS, Stone MN, Baker AJ, Miell JP: Sequential changes in insulin-like growth factor IGF-I and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation. J.Clin Endocrinol Metab 1996;81:160-168
48. Hwa V, OG Y, Rosenfeld RG The insulin-like growth factor superfamily. Endocr Rev 1999;20:761-787
49. Immulite Test. Clin. Chem. Lab. Med. 2004; 42(6): 651-664
50. Jorge AA, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonca BB: Poor reproducibility of IGF I and IGFBP 3 generation test in children with short stature and normal coding region of the GH receptor gene. J Clin Endocrinol Metab, Vol 87, Nr 2 469-472

51. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE : Serum Levels of insulin-like-growth-factor(IGF)-binding protein 3 (IGFBP-3) in healthy infants, children and adolescents. The relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Aug, 80(8), 2534 - 42
52. Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB, Skakkebaek NE: The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF-I) and the IGF binding proteins (IGFBP – 1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Jul; 41(1):85-93
53. Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T, Rasmussen S, Müller J, Skakkebaek NE: Free insulin-like growth factor I in serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 18: 801-83
54. Juul A, Skakkebaek NE: Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr*. 1997 Feb ; 130(2) : 197-204
55. Kamoda T, Saitoh H, Hirano T, Matsui A: Serum levels of free insulin-like growth factor (IGF) -I and IGF-binding protein-1 in prepubertal children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol*: 2000 Dec; 53(6):683-8
56. Karlberg J: On the construction of the infancy – childhood-puberty growth standard: *Acta Paediatr Scand* 356:26-37
57. Katz LE, Satin-Smith MS, Collett-Solberg P, Baker L, Stanley CA, Cohen P: Dual regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 levels by insulin and cortisol during fasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun; 84(6):2259-61
58. Ketelslegers JM, Maiter D, Maes M, Underwood LR, Thissen JP: Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I. *Metabolism* 1995;44(Suppl 4):50-57
59. Kiess W, Kessler U, Schmitt S, Funk B: Growth hormone and Insulin-like growth factor I, basic aspects: Edited by Flyvbjerg A, Orskov H, _Alberti KGMM, John Wiley & Sons LTD. 1-20

60. Kim Hs, Nagalla SR, Oh Y, Wilson E, Roberts CT, Rosenfeld RG: Identification of a family of low affinity insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs): characterisation of connective tissue growth factor as a member of the IGFBP superfamily. *Proc. Natl Acad Sci* 1997;94:1281-1286
61. Lee HY, Chun KH, Liu B, Wiehle SA, Cristiano RJ, Hong WK, Cohen P: Insulin-like growth factor binding protein-3 inhibits the growth of non-small lung cancer. *Cancer Res* 2002;62:3530-3537
62. Lee WH, Gaylord TD, Bowers RR, Hlaing M, Moorehead H, Liechty EA: Nutritional regulation of insulin-like growth factor (IGFs) and their binding proteins in the ovine fetus. *Endocr J.* 1997 Feb; 44(1): 163 - 73
63. LeRoith D, Werner H, Breitner-Johnson D, Roberts CT Jr: Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinol Rev* 1995;16: 143-163
64. Lewitt MS, Saunders H, Phuyal JL, Baxter RC: Complex formation by human insulin-like growth factor binding protein-3 and human acid-labile subunit in growth hormone-deficient rats. *Endocrinology* 1994;134:2404-2409
65. Liu B, Lee HY, Weinzimer SA, Powell DR, Clifford JL, Kurie JM, Cohen P: Direct functional interaction between insulin-like growth factor binding protein-3 and retinoid X receptor alpha regulate transcriptional signaling and apoptosis. *J Biol Chem* 2000;275:33607-33613
66. Lofqvist C, Andersson E, Gellander L, Rosberg S, Hulthen L, Blum WF, Wikland KA: Reference values for insulin-like growth factor-binding protein -3 (IGFBP-3) and the ratio of insulin like growth-factor-3 throughout childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar; 90(3):1420-7
67. Löfqvist C, Andersson E, Gellander L, Rosberg S, Blum WF, Albertsson Wikland K: Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence. A model that accounts simultaneously for the effect of gender, age and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec; 86(12): 5870 - 6
68. Martin JL, Baxter RC: Insulin-like growth factor-binding protein from human plasma: Purification and characterization. *J Biol Chem* 1986;261:8754-8760
69. Melhus H, Ljunghall S: Growth hormone and insulin-like growth factor-I do not activate identical genes in normal human osteoblasts. *Biochem Mol Biol Int* 1996;38:425-428.

70. Momoi TZ, Yamanaka C, Kobayashi M, Haruta T, Sasaki H, Yorifuji T, Kaji T, M.Kaji, Mikawa H: Short stature with normal growth hormone and elevated IGF-I. *Eur J Paediatr* 1992;151:321-325
71. Morrione A, Valentinis B, XU SQ, Yumet, G, Louvi A, Estraftiadis A, Baserga R: Insulin-like growth factor II stimulates cell proliferation through the insulin receptor. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1997;94:3777-3782
72. Morimoto LM, Newcomb PA, White E, Bigler J, Potter DJ. Variation in plasma insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3: personal and life-style factors (USA) – cancer *Causes and Control* 2005;16:917-927
73. Müller EE, Cocchi D, Locatelli V: *Advances in the growth hormone and growth factor research*: Berlin Pythagora Press/Springer Verlag 1989
74. Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR : Insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF binding protein 3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.*1996 May ; 81(5) :1927-32
75. Perks CM, McCaig C, Clarke JB, Clemmons DR, Holly JM: Effects of a non-IGF-binding mutant of IGFBp-5 on cell death in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:995-1000
76. Powell DR, Rosenfeld RG, Baker, BK, Liu F, Hintz RL: Serum Somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in acid chromatographed uremic serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63:1186-1192
77. Ranke MB, Schweizer R, M.W. Elmlinger, K. Weber, G. Binder, C.P. Schwarze, H.A. Hollmann: Significance of Basal IGF I und IGFBP 3 and IGFBP 2 Measurements in the Diagnostics of Short Stature in Children. *Horm. Research* 2000 ; 54 :60-68
78. Ranke MB, Orskov H, Bristow AF, Seth J: Consensus on How to Measure Growth Hormone in Serum. *Horm. Res* 1999 ; 51(suppl) : 27-29
79. Ranke MB, Blum WF: Physiology of insulin-like growth factor binding protein-3 and its role in disorders of the growth hormone axis. *Pediatr. Adolesc Endocrinol* 1993; 24:1610-1616

80. Ranke MB, Blum WF, Bierich JR: Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta Paediatr Scan suppl.* 1988; 347:114-26.
Review
81. Ranke MB, Haber P: Wachstumshormonstimulationstests: Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter. JxJ Verlag Mannheim 1993;
82. Rasat R, Livesey JL, Espiner EA, Abbott GD, Donald RA: IGF-I and IGFBP-3 screening for disorders of growth hormone secretion. *NZ Med J* 1996 ; 109 :156-159
83. Rinderknecht E, Humbel RE: The amino-acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978a; 253:2769-2776
84. Rosenfeld RG: An endocrinologist's approach to the growth-hormone- insulin-like growth factor axis. *Acta Paediatrica* 1997; 423 (suppl): 17-19
85. Rosenfeld RG, Buckway C, Selva K, Pratt KL, Guevara Aguirre J: Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:37-43
86. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasiert SD, Haseqawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S: Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 May; 80 (5): 1532 - 40
87. Rosenfeld RG, Hwa V, Oh Y: Nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein superfamily. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol 86, Nr. 2946
88. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee P, DK, Hintz RL: Insulin-like Growth factor I and II in evaluation of growth retardation. *J Paediatr* 1986;109:428-433
89. Schedlich LJ, Le Page SL, Firth SM, Briggs LJ, Jans DA, Baxter RC: Nuclear import of insulin-like growth factor binding protein-3 and-5 is mediated by the importin β subunit. *J Biol Chem* 2000; 275:23462-23470.
90. Schmidt RF, Thews G : *Physiologie des Menschen*, Springer Verlag Berlin Heidelberg

91. Schmidt S, Koch B, Schulz R, Reisinger W, Schmeling A: Comparative analysis of the applicability of the skeletal age determination methods of Greulich – Pyle and Thiemann - Nitz for forensic age estimation in living subjects. *Int J Legal Med* (2007) 121: 293-296
92. Sell C, Baserga R, Rubin R: Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-I receptor prevent etoposide induced apoptosis. *Cancer Res* 1995;55:303-306
93. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG: Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res.* 2003; 60(5): 237 – 46
94. Seventh WHO informal consultation on standards for cytokines, growth factors and endocrinological substances. WHO: Quality Assurance and Safety for Biologicals. April 2006
95. Shah A, Stanhope R, Matthew D : Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 1992 Jan 18;304(6820):173-4.
96. Steller H: Mechanism and genes of cellular suicide. *Science* 1995;267:1445-1449
97. Stolecke H. Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. Teil III, Kap. 12 (Physiologie des Längenwachstums). Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997
98. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, Part. I. *Arch. Dis child* 1965, 41: 454-471
99. Thalange NK, Price DA, Gill MS, Whatmore AJ, Addison GM, Clayton PE: Insulin-like growth factor binding protein-3 generation: an index of growth hormone insensitivity. *Paediatr Res.* 1996;39: 849-55
100. Thiemann HH, Nitz I: Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter, Thieme Verlag Leipzig 1991
101. Van Rijn RR, Lequin MH, Robben SG, Hop WC, van Kuijk C: Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today? *Pediatr Radiol.* 2001 Oct; 31 (10): 748-52
102. Wetzels R, Rosmalen F : IGFBP-3 : Age-related normal data and correlation with IGF I. *Breakthrough* 1995 ; 1 :1-2

103. Yamanaka Y, Fowlkes JL, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y: Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) binding to human breast cancer cells: kinetics of IGFBP-3 binding and identification of receptor binding domain on the IGFBP-3 molecule. *Endocrinology* 1999;140:1319-1328
104. Zapf J, Froesch ER, Humbel RE: The insulin-like growth factors (IGF) of the human serum: chemical and biological characterization and aspects of their possible physiological role: *Cu Top Cell Regul* 1981; 19: 257-309. Review
105. Zapf J, Kiefer M, Merryweather J, Masiarz F, Bauer D, Born W, Fischer JA, Froesch ER: Isolation from adult human serum of four insulin-like growth factor (IGF) binding proteins and molecular cloning of one of them that is increased by IGF-I administration and in extrapancreatic tumor hypoglycemia. *J Biol Chem* 1990; 265:14892-14898

X. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ChA	chronologisches Alter
CSF	colony stimulating factors
D	Dalton
EGF	epidermal growth factor
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme linked immunoabsorbent assay
FGF	fibroblast growth factor
hGH	human Growth Hormone
GHBP	growth hormone binding protein
IDS	Immunodiagnostic Systems
IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
IRMA	Immunoradiometrisches Assay
ISS	idiopathic short stature
KA	Knochenalter
KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
NGF	nerve growth factor
PDGF	platelet-derived growth factor
RIA	Radioimmunoassay
TGF	transforming growth factor

XI. Tabellen:

Identnr.	Geschl	Messung	Geb.datum	Alter/Monaten	Knochenalter	hGH	IGFBP-3	IGF-I	Test
M01	m	01.09.1997	14.07.1989	97,41	56	19,3	2,3	49	clo
M02	m	01.07.1997	28.06.1991	71,97	41	17,6	1,4	38	profil
M03	m	01.01.1998	30.08.1985	147,77	120	10,3	2,2	169	clo
M04	m	01.10.1999	28.08.1987	144,82	96	31,8	2,0	76	profil
M05	m	01.07.1998	01.07.1991	83,84	30	23,1	3,2	67	clo
M06	m	24.09.2002	15.07.1996	74,16	53	15,7	2,5	35	clo
M07	m	01.05.1996	30.07.1983	152,75	120	14,8	2,5	92	clo
M08	m	01.09.1996	17.01.1988	103,28	56	14,4	4,0	60	clo
M09	m	01.04.1999	05.02.1993	73,64	36	15,7	2,3	50	clo
M10	m	01.11.1996	11.03.1985	139,44	72	25,0	3,9	105	clo
M11	m	01.08.2000	25.09.1987	153,90	132	13,4	7,8	90	clo
M12	m	01.12.1996	05.10.1989	85,70	54	11,5	4,3	67	clo
M13	m	01.11.1997	05.10.1989	96,69	60	17,1	3,1	108	clo
M14	m	01.10.1996	10.06.1983	159,41	149	34,1	3,4	86	clo
M15	m	01.09.1996	13.05.1990	75,51	48	10,9	2,1	45	clo
M16	m	01.02.2000	17.01.1991	108,26	51	16,5	1,9	37	arg
M17	m	01.01.2000	18.05.1993	79,31	36	16,6	2,4	76	clo
M18	m	01.12.1996	04.11.1982	168,56	147	15,7	3,5	206	clo
M19	m	01.10.2000	20.01.1997	44,26	24	11,9	1,4	18	clo
M20	m	01.04.1996	06.07.1988	92,66	60	13,1	2,4		clo
M21	m	01.12.1997	06.09.1991	74,69	49	14,9	1,8	51	clo
M22	m	01.01.2000	09.11.1989	121,48	84	19,5	3,9	134	clo
M23	m	01.05.1996	29.03.1991	60,98	42	59,1	2,1	36	clo
M24	m	01.08.1998	18.05.1994	50,36	24	10,7	2,1	28	clo
M25	m	01.05.2001	01.05.1987	167,67	138	19,2	3,3	160	clo
M26	m	01.07.1997	23.03.1984	158,95	144	15,0	3,6	121	clo
M27	m	01.07.1997	23.03.1984	158,95	144	17,2	3,6	144	clo
M28	m	01.10.2002	15.01.1990	152,20	132	12,7	2,8	64	clo

M29	m	01.09.1996	14.10.1988	94,39	66	11,1	1,6	18	clo
M30	m	01.12.1997	03.06.1991	77,80	54	43,0	3,0	79	arg
M31	m	01.05.2000	26.10.1995	54,07	18	22,8	2,8	55	clo
M32	m	01.10.1997	07.01.1992	68,66	48	27,0	2,1	40	clo
M33	m	01.04.2002	16.05.1996	70,36	45	23,6	1,7	38	clo
M34	m	01.10.1996	08.10.1985	131,51	96	28,6	3,3	73	clo
M35	m	06.11.2002	12.09.1992	121,54	72	17,9	3,0	80	profil
M36	m	01.01.2000	24.08.1990	112,03	102	10,4	1,8	47	clo
M37	m	01.01.1997	20.07.1989	89,25	60	40,7	1,8	67	clo
M38	m	01.05.2002	01.10.1996	66,82	36	17,0	2,4	45	profil
M49	m	01.11.1996	20.06.1986	124,16	102	17,0	3,9	110	clo
M40	m	01.11.1996	17.06.1986	124,26	102	14,0	2,6	65	clo
M41	m	01.03.1997	20.12.1991	62,23	36	21,8	1,2	22	clo
M42	m	01.08.1999	13.10.1984	177,21	138	10,8	2,6	110	arg
M43	m	01.02.1999	21.09.1984	172,00	130	19,0	4,7	190	clo
M44	m	01.10.1997	18.07.1990	86,30	72	18,3	2,4	40	clo
M45	m	01.10.1996	28.03.1990	78,00	60	11,1	2,6	63	clo
M46	m	01.02.1998	15.08.1985	149,28	84	12,6	2,4	40	clo
M47	m	01.10.1997	10.05.1989	100,52	72	12,4	3,1	97	clo
M48	m	01.12.2001	23.09.1991	122,03	84	16,9	3,4	69	clo
M49	m	01.07.2000	01.01.1987	161,64	137	23,5	4,3	200	clo
M50	m	01.02.2001	10.01.1995	72,59	48	33,0	2,7	38	clo
M51	m	01.07.1997	21.02.1987	124,03	108	12,7	2,7	64	clo
M52	m	01.08.1996	06.05.1983	158,56	132	16,5	2,1	75	arg
M53	m	01.12.1997	08.06.1993	53,67	32	13,3	1,1	18	clo
M54	m	01.05.2000	17.09.1994	67,31	24	21,1	2,9	82	arg
M55	m	01.12.1997	26.02.1985	152,82	132	10,2	3,0	90	clo
M56	m	01.08.2002	01.12.1995	79,84	31	20,0	2,7	46	clo
M57	m	01.06.1996	07.12.1990	65,67	54	17,5	2,8	84	clo
M58	m	01.03.1999	25.04.1993	70,03	45	11,9	2,4	42	clo

M59	m	01.07.2000	13.09.1989	129,31	96	17,4	3,3	75	clo
M60	m	01.10.2001	19.10.1993	95,21	55	20,0	3,5	68	clo
M61	m	01.06.2000	21.10.1994	67,21	48	13,8	3,3	52	clo
M62	m	01.09.1997	01.09.1990	83,84	60	11,4	1,7	24	clo
M63	m	01.04.1996	14.10.1990	65,44	30	15,1	0,8	26	clo
M64	m	01.08.1997	04.03.1985	148,62	120	14,0	4,7	150	clo
M65	m	01.12.1997	05.11.1985	144,56	120	38,0	3,0	138	clo
M66	m	01.11.1995	08.08.1987	98,59	60	24,3	1,0	148	clo
M67	m	01.06.2000	21.11.1993	78,16	53	10,2	3,1	52	arg
M68	m	01.08.2001	04.04.1991	123,67	112	13,0	3,5	79	clo
M69	m	01.09.1996	07.12.1983	152,52	120	14,7	4,8	95	clo
M70	m	01.08.1996	06.12.1979	199,44	156	14,9	2,4	79	arg
M71	m	01.02.1997	09.08.1981	185,41	156	21,6	4,6	103	clo
M72	m	01.06.2001	30.06.1989	142,75	113	15,7	2,7	127	clo
M73	m	01.11.2002	02.09.1988	169,61	132	29,0		280	clo
M74	m	01.05.2000	22.08.1989	128,03	114	19,1	2,5	46	clo
M75	m	01.10.1996	21.06.1990	75,21	48	15,8	2,4	41	clo
M76	m	01.07.1998	23.07.1993	59,15	36	24,5	2,0	63	clo
M77	m	01.04.1997	05.06.1988	105,64	72	19,3	2,0	33	clo
M78	m	01.05.2001	30.05.1992	106,82	66	11,6	2,5	75	clo
M79	m	01.06.1999	15.07.1983	190,16	156	14,1	2,8	113	clo
M80	m	01.09.1996	19.08.1985	132,16	120	11,7	3,4	129	clo
M81	m	01.08.2000	01.05.1992	98,82	55	10,7	3,2	62	arg
M82	m	01.05.1996	20.04.1984	144,07	125	15,1	3,5	163	clo
M83	m	01.02.1999	18.01.1992	84,30	48	24,8	2,6	41	clo
M84	m	01.10.1996	01.04.1986	125,77	77	12,9	1,9	55	clo
M85	m	01.03.1996	06.11.1985	123,54	72	41,8	2,4	114	clo
M86	m	01.05.1996	23.04.1985	132,00	113	13,1	2,9	112	clo

Tabelle 22 :Gesamter Rohdatensatz in der Gruppe „Jungen“

Chronol. Alter Prozent/ units	Anzahl	Prozent	Kum. Frequenz	Kum. Prozent
0 – 65,67		9,30	8	9,3
65,67 – 73,64	10	11,6	18	29,9
73,64 – 79,31	7	8,1	25	38,0
79,31 – 94,39	9	10,5	34	48,5
94,39 – 106,23	9	10,5	43	59,0
106,23 – 124,03	8	9,3	51	68,3
124,03 – 139,44	9	10,5	60	78,8
139,44 – 152,20	9	10,5	69	89,3
152,20 – 161,64	9	10,5	78	100,0
163,64	8	9,3	86	100

Tabelle 23: Zerlegung der männlichen Patientengruppe nach chronologischem Alter - Dezile

Knochenalter Proz/unit	Frequenz	Prozent	Kum.Frequenz	Kum. Prozent
0 - 36	8	9,3	8	9,3
36 - 48	9	10,5	17	19,77
48 - 53	8	9,3	25	29,07
53 - 60	9	10,5	34	39,53
60 - 72	8	9,3	42	48,84
72 - 84	7	8,1	49	56,98
84 - 113	11	12,8	60	69,77
113 -120	9	10,5	69	80,23
120 -138	8	9,3	77	89,53
138	9	10,5	86	100

Tabelle 24: Zerlegung der männlichen Patientengruppe nach Knochenalter -Dezile

Knochenalter	Anzahl	mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<36	8	26,63	4,86	18	32
36 - 72	34	50,68	8,67	36	66
72 - 188	16	84,68	12,40	72	102
188 - 144	21	124,19	9,36	108	138
>144	7	150,28	5,61	144	156

Tabelle 25: Altersverteilung in Monaten (Knochenalter) mit Mittelwert, Minimum und Maximum, SD bezogen auf das Knochenalter

Knochenalter	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<36	8	62,34	14,22	44,26	83,83
36 - 72	34	81,09	13,82	59,14	108,26
72 - 188	16	122,60	15,99	86,29	149,27
188 - 144	21	149,45	15,46	123,67	177,21
>144	7	174,41	16,99	158,95	199,44

Tabelle 26: Altersverteilung in Monaten (Knochenalter) mit Mittelwert, Minimum und Max, SD bezogen auf das chronologische Alter

Alter in Monaten	Altersgruppen	
36	Yellow	
47		
48		
52		
64		
66		
70		
75		Green
75		
87		
90		
96		
96		
108		
131		
137	Red	
146		
147		
147		
149		
157	Blue	
163		

Tabelle 27: Gruppierung des Datensatzes nach Monaten in Bezug auf die Einteilung nach definierten Altersgruppen (chron. Alter) mit unterschiedlichen Farben unterlegt

Farblegenden

> 3 J	
3 - 4 J	36 - 48 M
4 - 5 J	48 - 60 M
5 - 6 J	60 - 72 M
6 - 7J	72 - 84 M
7 - 8J	84 - 96 M
8 - 9J	96 -108 M
9 - 10J	108 - 120 M
10 - 11J	120 - 132 M
11 - 12J	132 - 144 M
12 - 13 J	144 - 156 M
13 - 14 J	156 - 168 M
14 -15J	168 - 180 M
15 - 16J	192 M

LEGENDE	Alter
Yellow	> 3 Jahren
Green	3 - 6 Jahren
Blue	6 -9 Jahren
Red	9 - 12 Jahren
Brown	12 -15 Jahren
Blue	< 15 Jahren

Alter/Monaten	Knochenalter	hGH	IGFBP-3	IGF-I
44,26	24	11,9	1,4	18
50,36	24	10,7	2,1	28
53,67	32	13,3	1,1	18
54,07	18	22,8	2,8	55
59,15	36	24,5	2	63
60,98	42	59,1	2,1	36
62,23	36	21,8	1,2	22
65,44	30	15,1	0,8	26
65,67	54	17,5	2,8	84
66,82	36	17	2,4	45
67,21	48	13,8	3,3	52
67,31	24	21,1	2,9	82
68,66	48	27	2,1	40
70,03	45	11,9	2,4	42
70,36	45	23,6	1,7	38
71,97	41	17,6	1,4	38
72,59	48	33	2,7	38
73,64	36	15,7	2,3	50
74,16	53	15,7	2,5	35
74,69	49	14,9	1,8	51
75,21	48	15,8	2,4	41
75,51	48	10,9	2,1	45
77,8	54	43	3	79
78	60	11,1	2,6	63
78,16	53	10,2	3,1	52
79,31	36	16,6	2,4	76
79,84	31	20	2,7	46
83,84	30	23,1	3,2	67
83,84	60	11,4	1,7	24
84,3	48	24,8	2,6	41
85,7	54	11,5	4,3	67
86,3	72	18,3	2,4	40
89,25	60	40,7	1,8	67
92,66	60	13,1	2,4	50
94,39	66	11,1	1,6	18
95,21	55	20	3,5	68
96,69	60	17,1	3,1	108

97,41	56	19,3	2,3	49
98,59	60	24,3	1	148
98,82	55	10,7	3,2	62
100,52	72	12,4	3,1	97
103,28	56	14,4	4	60
105,64	72	19,3	2	33
106,82	66	11,6	2,5	75
108,26	51	16,5	1,9	37
112,03	102	10,4	1,8	47
121,48	84	19,5	3,9	134
121,54	72	17,9	3	80
122,03	84	16,9	3,4	69
123,54	72	41,8	2,4	114
123,67	112	13	3,5	79
124,03	108	12,7	2,7	64
124,16	102	17	3,9	110
124,26	102	14	2,6	65
125,77	77	12,9	1,9	55
128,03	114	19,1	2,5	46
129,31	96	17,4	3,3	75
131,51	96	28,6	3,3	73
132	113	13,1	2,9	112
132,16	120	11,7	3,4	129
139,44	72	25	3,9	105
142,75	113	15,7	2,7	127
144,07	125	15,1	3,5	163
144,56	120	38	3	138
144,82	96	31,8	2	76
147,77	120	10,3	2,2	169
148,62	120	14	4,7	150
149,28	84	12,6	2,4	40
152,2	132	12,7	2,8	64
152,52	120	14,7	4,8	95
152,75	120	14,8	2,5	92
152,82	132	10,2	3	90
153,9	132	13,4	7,8	90
158,56	132	16,5	2,1	75
158,95	144	15	3,6	121

158,95	144	17,2	3,6	144
159,41	149	34,1	3,4	86
161,64	137	23,5	4,3	200
167,67	138	19,2	3,3	160
168,56	147	15,7	3,5	206
169,61	132	29		280
172	130	19	4,7	190
177,21	138	10,8	2,6	110
185,41	156	21,6	4,6	103
190,16	156	14,1	2,8	113
199,44	156	14,9	2,4	79

Tabelle 28: Datensatz nach aufsteigendem chronologischem Alter mit unterschiedlichen Farben unterlegt (siehe Legende)

Knochenalter	hGH	IGFBP-3 μ g/ml	IGF-I ng/ml
18	22,8	2,8	55
24	11,9	1,4	18
24	10,7	2,1	28
24	21,1	2,9	82
30	23,1	3,2	67
30	15,1	0,8	26
31	20	2,7	46
32	13,3	1,1	18
36	15,7	2,3	50
36	16,6	2,4	76
36	17	2,4	45
36	21,8	1,2	22
36	24,5	2	63
41	17,6	1,4	38
42	59,1	2,1	36
45	23,6	1,7	38
45	11,9	2,4	42
48	10,9	2,1	45
48	27	2,1	40
48	33	2,7	38
48	13,8	3,3	52
48	15,8	2,4	41
48	24,8	2,6	41

49	14,9	1,8	51
51	16,5	1,9	37
53	15,7	2,5	35
53	10,2	3,1	52
54	11,5	4,3	67
54	43	3	79
54	17,5	2,8	84
55	20	3,5	68
55	10,7	3,2	62
56	19,3	2,3	49
56	14,4	4	60
60	17,1	3,1	108
60	13,1	2,4	
60	40,7	1,8	67
60	11,1	2,6	63
60	11,4	1,7	24
60	24,3	1	148
66	11,1	1,6	18
66	11,6	2,5	75
72	25	3,9	105
72	17,9	3	80
72	18,3	2,4	40
72	12,4	3,1	97
72	19,3	2	33
72	41,8	2,4	114
77	12,9	1,9	55
84	19,5	3,9	134
84	12,6	2,4	40
84	16,9	3,4	69
96	31,8	2	76
96	28,6	3,3	73
96	17,4	3,3	75
102	10,4	1,8	47
102	17	3,9	110
102	14	2,6	65
108	12,7	2,7	64
112	13	3,5	79
113	15,7	2,7	127
113	13,1	2,9	112

114	19,1	2,5	46
120	10,3	2,2	169
120	14,8	2,5	92
120	14	4,7	150
120	38	3	138
120	14,7	4,8	95
120	11,7	3,4	129
125	15,1	3,5	163
130	19	4,7	190
132	13,4	7,8	90
132	12,7	2,8	64
132	16,5	2,1	75
132	10,2	3	90
132	29		280
137	23,5	4,3	200
138	19,2	3,3	160
138	10,8	2,6	110
144	15	3,6	121
144	17,2	3,6	144
147	15,7	3,5	206
149	34,1	3,4	86
156	14,9	2,4	79
156	21,6	4,6	103
156	14,1	2,8	113

Tabelle 29: Datensatz nach aufsteigendem Knochenalter mit unterschiedlichen Farben unterlegt (siehe Legende)

KA in Jahren	KA in Monaten	Anzahl	MW IGFBP-3	MW IGF-I
> 3 J		8	2,1	42
3 - 4 J	36 - 48 M	15	2,2	42,5
4 - 5 J	48 - 60 M	17	2,6	65
5 - 6 J	60 - 72 M	8	2,6	70,2
6 - 7J	72 - 84 M	4	2,9	74,5
7 - 8J	84 - 96 M	3	2,8	74
8 - 9J	96 -108 M	4	2,75	71
9 - 10J	108 - 120 M	10	3,2	113
10 - 11J	120 - 132 M	7	3,9	136
11 - 12J	132 - 144 M	5	3,4	147
12 - 13 J	144 - 156 M	5	3,4	117
13 - 14 J	156 - 168 M	0		
14 -15J	168 - 180 M	0		
15 - 16J	192 M	0		

86

Tabelle 30: Mittelwerte für IGF-I versus IGFBP 3 für männliche Patienten nach Knochenalter in Jahresabständen gestaffelt

Chron.Alter	Alter in Monaten	Anzahl	MW IGFBP-3	MW IGF-I
3 - 4 J	36 - 48 M	1	1,4	18
4 - 5 J	48 - 60 M	5	2	40
5 - 6 J	60 - 72 M	10	2,1	46,9
6 - 7J	72 - 84 M	13	2,5	51
7 - 8J	84 - 96 M	7	2,6	50
8 - 9J	96 -108 M	8	2,7	79
9 - 10J	108 - 120 M	2	1,8	37
10 - 11J	120 - 132 M	13	3	82
11 - 12J	132 - 144 M	3	3,3	120
12 - 13 J	144 - 156 M	11	3,5	106
13 - 14 J	156 - 168 M	6	3,4	131
14 -15J	168 - 180 M	4	3,6	196
15 - 16J	192 M	3	3,2	98

86

Tabelle 31: Mittelwerte für IGF-I versus IGFBP-3 für männliche Patienten nach chronol. Alter in Jahresabständen gestaffelt

eigene Daten	IGF-I	omeia dr.von Hauner kinderspital
18-84	3-4 jahre	16 - 156
	4-5 jahre	
18-148	5-6 jahre	63 - 191
	6-7 jahre	
	7-8 jahre	
37 -134	8-9 jahre	92 - 330
	9-10 jahre	
	10-11 jahre	
40 -280	11-12 jahre	138 - 570
	12-13 jahre	
	13-14 jahre	
	14-15 jahre	
	15-17 jahre	

Abb. 13: Vergleich der IGF-I Werten nach chron. Alter mit IGF-I Werten gesunder Kinder (ohne KEV)

eigene Daten	IGFBP-3	DSL
2,1	3-4 jahre	2
	4-5 jahre	
	5-6 jahre	
2,5	6-7 jahre	2,9
	7-8 jahre	
	8-9 jahre	
2,9	9-10 jahre	
	10-11 jahre	
	11-12 jahre	
3,3	12-13 jahre	3,9
	13-14 jahre	

Abb. 14: Vergleich der MW für IGFBP 3 nach chron. Alter mit IGFBP 3 Werten gesunder Kinder (ohne KeV)

ChA Perzentile	IGFBP-3 (µg/ml)	IGFBP-3(µg/ml)	IGFBP-3 (µg/ml)	IGFBP-3 (µg/ml)
	36 - 72	72 -108	108 -144	144 -
3	0,8	1	1,8	2
10	1,1	1,7	1,9	2,2
25	1,4	2,2	2,5	2,5
50	2,1	2,5	2,9	3,3
75	2,6	3,1	3,4	4,3
90	2,9	3,5	3,9	4,7
97	3,3	4,3	3,9	7,8

Tabelle 32: IGFBP-3 Werte nach chronologischen Alter (Perzentile)

ChA Perzentile	IGF-I (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)
	36 - 72	72 -108	108 - 144	144
3	18	18	37	40
10	18	33	46	75
25	27	41	64	88
50	39	52	77	111
75	53	68	112	161
90	82	97	129	200
97	84	148	134	280

Tabelle 33: IGF-I Werte nach chronologischem Alter (Perzentile)

KA Perzentile	IGFBP-3(µg/ml)	IGFBP-3 (µg/ml)	IGFBP-3 (µg/ml)	IGFBP-3 (µg/ml)	IGFBP-3 (µg/ml)
	>36	36 - 72	72 - 108	108 - 144	144 -
3	0,8	1,2	1,8	2,1	2,4
10	0,8	1,6	1,9	2,3	2,4
25	1,2	1,9	2,2	2,6	2,8
50	2,4	2,4	2,8	3	3,5
75	2,8	2,8	3,3	3,9	3,6
90	3,2	3,3	3,9	4,7	4,6
97	3,2	4	3,9	7,8	4,6

Tabelle 34: IGFBP-3 Werte nach Knochenalter (Perzentile)

KA Perzentile	IGF-I (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-I(ng/ml)
	> 36	36-72	72 -108	108-144	144
3	18	18	33	46	79
10	18	35	40	64	79
25	22	38	51	90	86
50	37	50	74	112	113
75	61	67	101	160	144
90	82	79	114	190	206
97	82	148	134	280	206

Tabelle 35: IGF-I Werte nach Knochenalter (Perzentile)

ChA	IGF I ChA	IGF I KA
	P_50	P_50
<3 Jahren		37
3 - 6 Jahren	39	50
6 - 9 Jahren	52	74
9 -12 Jahren	77	112
12 -15 Jahren	111	113

Abb.15:Vergleich der 50.Perzentile IGF-I Werte zwischen chronologischem Alter und Knochenalter

Alter	IGFBP-3 ChA	IGFBP-3 KA
	P_50	P_50
<3 Jahren		2,4
3 - 6 Jahren	2,1	2,4
6 - 9 Jahren	2,5	2,8
9 -12 Jahren	2,95	3
12 -15 Jahren	3,3	3,5

Abb. 16:Vergleich der 50.Perzentile IGFBP 3 Werte zwischen chronologischem Alter und Knochenalter

XII. CURRICULUM VITAE

ALLGEMEINES

Name: Christina Maria Grosse
Geboren am: 21. Juni 1959 in Timisoara/ Rumänien
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

SCHULBILDUNG

1966 - 1970 Grundschole Nikolaus Lenau Timisoara
1970 - 1978 Gymnasium Nikolaus Lenau Timisoara
1978 Abitur
1978 – 1982 Studium der Anglistik und Germanistik an der
Universität Timisoara
1982 Abschluss mit Diplomprüfung
Titel der Diplomarbeit: "The Use of the Numeral in English and Roumanian"
1983 Übersiedlung in die BRD
1984 – 1991 Studium der Humanmedizin an der LMU München
13. Mai 1991 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

AIP

1991 –1993 Klinikum Landshut Abteilung für Radiologie
01.01.1993 Approbation

BERUFLICHER WERDEGANG

1993 – 1994	Radiologische Praxis Dr. Korten und Partner Minden/Westfalen
1994 – 1995	Krankenhaus Bad Oeynhausen Chirurgische Abteilung – klinisches Jahr
1995 – 1998	Mutterschaftsurlaub – Rückkehr nach Bayern
1998 – 1999	St. Theresien Krankenhaus Nürnberg Abteilung für Nuklearmedizin
Oktober 1999 bis dato	Institut für Klinische Radiologie am Klinikum der Ludwigs Maximilians Universität München Campus Großhadern
2003 – 2004	European Business School International University Schloß Reichartshausen – Studium der Gesundheitsökonomie mit Abschluss als „Gesundheitsökonom“

XII. Danksagung

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben, vor allem aber bei,

Professor Dr. med. Heinrich Schmidt, der meine Arbeit mit sehr viel Geduld und persönlichem Einsatz betreute. Er ließ mich an seinen wertvollen klinischen Erfahrungen und seinem fundierten Wissen teilhaben. Ferner teilte er die Begeisterung für dieses Thema mit mir.

Dank gebührt auch den Mitarbeitern des Archivs im Dr. von Haunerschen Kinderspital, welche mich bei meinen Recherchen nach Kräften unterstützten, Herrn Martin Depner, der mich wesentlich in der statistischen Auswertung der Daten unterstützte sowie Herrn Dr. med. Martin Bidlingmaier, der mir wichtige Informationen bezüglich der Laborbestimmungen von IGF-I und IGFBP-3 zukommen ließ.

Ein besonderer Dank geht auch an Herr Professor Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, Direktor des Institutes für klinische Radiologie am Klinikum der Universität München, in dessen Abteilung ich tätig bin, für die zugestandenen Freiräume, um diese Arbeit vollenden zu können.

Ein großer Dank gebührt aber meiner Familie, die voller Verständnis und tatkräftiger Unterstützung die Arbeit an der Dissertation begleitet hat.