

AUS DER ABTEILUNG
INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. JÜRGEN SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORHERSAGEGENAUIGKEIT DER RADIOLOGISCHEN ENDGRÖßEN-
BESTIMMUNG BEI JUGENDLICHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Veronika Jüttner

2010

AUS DER ABTEILUNG
INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. JÜRGEN SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VORHERSAGEGENAUIGKEIT DER RADIOLOGISCHEN ENDGRÖßEN-
BESTIMMUNG BEI JUGENDLICHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Veronika Jüttner

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Roland Büttner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Okka Hamer
Tag der mündlichen Prüfung:	13.12.2010

Für meine Eltern in Liebe und Dankbarkeit

„Non statim pusillum est, si quid maximo minus est.“
Es ist nicht gleich winzig, was weniger als sehr groß ist.
(Lateinisches Sprichwort) [48]

1.	Einleitung	14
1.1	Historische Entwicklungen	14
1.2	Grundlagen	25
1.2.1	Wachstum im Normalbereich	25
1.2.2	Wachstum und Pubertät	27
1.2.3	Knochenalter	32
1.2.4	Prospektive Endgröße	34
1.2.5	Wachstumsstörungen	35
1.2.5.1	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung / -beschleunigung	36
1.2.5.2	Kleinwuchs (primär / sekundär)	38
1.2.5.3	Hochwuchs (primär / sekundär)	39

1.	Patienten und Methoden	41
2.1	Vorbereitung	41
2.2	Ausschlusskriterien	44
2.3	Patientenauswahl mit Vorstellung einiger Einzelfälle	44
2.4	Datenerhebung	48
2.5	Methoden	50
2.5.1	Bestimmung des Knochenalters	50
2.5.2	Berechnung der prospektiven Endgröße	51
2.5.2.1	Berechnungen der prospektiven Endgröße nach Roche, Wainer & Thissen	52
2.5.2.2	Berechnungen der prospektiven Endgröße nach Bayley & Pinneau	53
2.5.3	Nachuntersuchung	55
2.5.3.1	Messung der Körpergröße	56
2.5.3.2	Bestimmen des Körpergewichts	56
2.5.3.3	Anamnese	56
2.5.4	Statistische Methoden	57

3.	Ergebnisse	59
3.1	Primärdaten	59
3.1.1	Geschlechterverteilung und medianes Alter	59
3.1.2	Häufigkeitsverteilung der Normvarianten	60
3.2	Medianwert und Perzentilenlage der Körpergröße	60
3.2.1	Gruppe 1 (Endgröße bereits erreicht)	60
3.2.2	Gruppe 2 (Endgröße noch nicht erreicht)	62
3.3	Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße	63
3.3.1	Durchschnittliche Abweichung in cm	63
3.3.2	Durchschnittliche Abweichung in Prozent	63
3.3.3	Maximale Abweichung	64
3.3.4	Vergleich der beiden Methoden	64
3.3.5	Vergleich getrennt nach Methode und Geschlechtern	66
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.3.6	Prozentuale Abweichung in Intervallen getrennt nach Geschlechtern	67
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.3.7	Über-/ Unterschreitung von tatsächlicher und geschätzter Größe	68
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.3.8	Zusammenhang zwischen Alter bei Schätzung und prozentualer Abweichung	70
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.3.9	Zusammenhang zwischen geschätzter Endgröße und prozentualer Abweichung	74
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.3.10	Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung	75
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.3.11	Vergleich bei Klein- bzw. Hochwuchs	77
	Methode nach Roche, Wainer & Thissen	
	Methode nach Bayley & Pinneau	
3.4	Vorstellung von Individualverläufen	80
3.4.1	Mehrmalige Schätzungen	80

3.4.2	Endgröße und Diabetes mellitus Typ 1	82
-------	--------------------------------------	----

4.	Diskussion	83
-----------	-------------------	-----------

4.1	Interpretation der Primärdaten	83
4.1.1	Geschlechterverteilung, medianes Alter und Häufigkeit der Normvarianten	83
4.1.2	Medianwert und Perzentilenlage der Körpergröße	84
4.2.	Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße	85
4.2.1	Mittlere Abweichung, Maximum und Minimum	85
4.2.2	Vergleich der tatsächlichen Endgröße mit den beiden Methoden	86
4.2.3	Vergleich getrennt nach Geschlechtern	86
4.2.4	Methode nach Roche, Wainer & Thissen und mögliche Fehlerquellen	87
4.2.5	Methode nach Bayley & Pinneau und mögliche Fehlerquellen	88
4.2.6	Prozentuale Abweichung in Intervallen	89
4.2.7	Über-/ Unterschreitung von tatsächlicher und geschätzter Größe	90
4.2.8	Zusammenhang zwischen Alter bei Schätzung und prozentualer Abweichung	91
4.2.9	Zusammenhang zwischen geschätzter Endgröße und prozentualer Abweichung	93
4.2.10	Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung	93
4.2.11	Vergleich bei idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs	96
4.3	Interpretation von Individualverläufen	98
4.3.1	Mehrmalige Schätzungen	98
4.3.2	Endgröße und Diabetes mellitus Typ 1	100

5.	Zusammenfassung	101
-----------	------------------------	------------

6.	Literaturverzeichnis	103
-----------	-----------------------------	------------

Tabellenverzeichnis	Seite
Tab. 1: Durchschnittliche Differenz der Körperhöhen (in cm) in Jena (7. – 14. Lebensjahr) modifiziert nach Jaeger	15
Tab. 2: Pathologische Ursachen von Kleinwuchs	38
Tab. 3: Merkmale zur Unterscheidung von idiopathischem Kleinwuchs und kEV	39
Tab. 4: Pathologische Ursachen von Hochwuchs	40
Tab. 5: Bedeutung des Korrelationskoeffizienten	58
Tab. 6: Mittelwerte, Maxima und Minima von tatsächlicher Endgröße, RWT, BP	64
Tab. 7: Mittlere und größte Abweichungen getrennt nach Geschlecht und Methode	65
Tab. 8: Jungen: Skeletalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und RWT: Mittelwerte und Standardabweichungen	71
Tab. 9: Mädchen: Skeletalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und RWT: Mittelwerte und Standardabweichungen	71
Tab. 10: Jungen: Skeletalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und BP: Mittelwerte und Standardabweichungen	73
Tab. 11: Mädchen: Skeletalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und BP: Mittelwerte und Standardabweichungen	73
Tab. 12: Auftreten der Diagnosen idiopathischer „Hochwuchs“, bzw. „Kleinwuchs“	77
Tab. 13: Perzentilenlage bei idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung	78
Tab. 14: Mittlere Abweichungen bei idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs getrennt nach Methoden	78
Tab. 15: Individualdaten Fall 1	80
Tab. 16: Individualdaten Fall 2	81
Tab. 17: Individualdaten Fall 3	81
Tab. 18: Individualdaten Diabetes mellitus Typ 1	82
Tab. 19: Vorhersagefehler der Endgrößenprognosen bei Jungen und Mädchen mit idiopathischem Hochwuchs	97

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1: Wachstumsgeschwindigkeit: Jährliche Zunahme bei Jungen und Mädchen	27
Abb. 2: Auswahl der angeschriebenen Patienten	42
Abb. 3: Auswahl der nachuntersuchten Patienten	43
Abb. 4: Auftreten der Knochenkerne der Handwurzel getrennt nach Geschlechtern	51
Abb. 5: Fragebögen getrennt nach Geschlechtern	55
Abb. 6: Gruppe 1: Alter bei Schätzung und bei Nachuntersuchung	59
Abb. 7: Gruppe 2: Alter bei Schätzung und bei Nachuntersuchung	60
Abb. 8: Gruppe 1: Größe bei Erstvorstellung und tatsächliche Endgröße, Verteilungshistogramm	61
Abb. 9: Perzentilenlage der Körpergröße: Vergleich bei Erst- und Nachuntersuchung (Gruppe 1)	61
Abb. 10: Gruppe 2: Größe bei Schätzung und bei Nachuntersuchung	62
Abb. 11: Perzentilenlage der Körpergröße: Vergleich bei Erst- und Nachuntersuchung (Gruppe 2)	63
Abb. 12: Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße (Jungen)	65
Abb. 13: Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße (Mädchen)	65
Abb. 14: Berechnung der Endgröße nach RWT: Abweichung in % getrennt nach Geschlechtern	67
Abb. 15: Berechnung der Endgröße nach BP: Abweichung in % getrennt nach Geschlechtern	68
Abb. 16: Vergleich von tatsächlicher und errechneter Endgröße (nach RWT) getrennt nach Geschlechtern	69
Abb. 17: Vergleich von tatsächlicher und errechneter Endgröße (nach BP) getrennt nach Geschlechtern	69
Abb. 18: Abhängigkeit von prozentualer Abweichung und Alter bei Schätzung (RWT)	70

Abb. 19:	Abhängigkeit von prozentualer Abweichung und Alter bei Schätzung (BP)	72
Abb. 20:	Abhängigkeit von geschätzter Endgröße (nach RWT) und prozentualer Abweichung	74
Abb. 21:	Abhängigkeit von geschätzter Endgröße (nach BP) und prozentualer Abweichung	75
Abb. 22:	Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (RWT)	76
Abb. 23:	Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (BP)	77
Abb. 24:	Vergleich bei Klein- bzw. Hochwuchs (RWT)	78
Abb. 25:	Vergleich bei Klein- bzw. Hochwuchs (BP)	79

Verwendete Abkürzungen

BP	Bayley & Pinneau
BZ	Blutzucker
CDGP	constitutional delay in growth and puberty
chron.	chronisch(e)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GH	growth hormone
GHRH	growth hormone releasing hormone
IGF-I	insuline like growth faktor
kEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
LH	luteinisierendes Hormon
RWT	Roche, Wainer & Thissen
SD	Standardabweichung
SDS	standard deviation score
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
STH	somatotropes Hormon
TW	Tanner & Whitehouse

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklungen

Abweichungen von der Norm – und dazu von einer so augenscheinlichen wie der des Körperbaus – wurden schon immer mit neugierigem Interesse bedacht. So waren Menschen mit extremem Klein- oder Hochwuchs über Jahrhunderte bestaunte Attraktionen im Zirkus, bei Ausstellungen und auf Jahrmärkten. Nach dem Guinness Buch der Rekorde lebte die kleinste Frau der Welt, Pauline Musters, von 1876 bis 1895 und maß gerade 55 Zentimeter. Der größte Mann der Welt ist der Ukrainer Leonid Stadnik (36). Er misst 2,57 Meter [68].

Die eigene Körpergröße ist für einen Menschen sehr wichtig. Viele Eltern glauben, dass ihr Kind Vorteile hat, wenn es eine bestimmte Körpergröße erreicht. Sie haben Angst, ihr Kind würde nicht richtig wachsen und könnte deswegen im Erwachsenenalter unter Klein- oder Großwüchsigkeit leiden [17].

Die Körpergröße eines Menschen beeinflusst zum einen seine Wahrnehmung durch die Mitmenschen, zum anderen aber auch sein Selbstbild. Beide Faktoren prägen in vielschichtiger Weise die Interaktion des Individuums mit seiner Umwelt. Neben ihrer Bedeutung in der Medizin spielt sie auch in der Gesellschaft eine wichtige Rolle. So werden mit ihr bestimmte menschliche Eigenschaften assoziiert. Kleine Menschen gelten zwar als schlau, clever und schlagfertig, oft müssen sie aber um die Aufmerksamkeit ihrer Mitmenschen kämpfen. In einer möglichen körperlichen Auseinandersetzung fühlen sie sich meist unterlegen, und versuchen deshalb andere Qualitäten in den Vordergrund zu rücken. Mit großen Menschen hingegen verbindet man Attribute wie Einflussreichtum und Weisheit.

Während mit Größe ursprünglich körperliche Imposanz beschrieben wurde, die nicht selten mit hohem persönlichen Ansehen und Einfluss verknüpft war, löste sich der Begriff zunehmend von der Physis und wurde zu einem Attribut herausragender Leistungen auf unterschiedlichen Gebieten [21].

Aber wie wird groß bzw. klein eigentlich definiert?

Das lateinische Sprichwort, das am Anfang dieser Arbeit steht, soll ausdrücken, wie entscheidend der Vergleich mit der Umwelt für die Beurteilung der Körpergröße ist [48]. So errechnet sich der Maßstab aus der Durchschnittsgröße der Gleichaltrigen eines Landes. Dazu werden so genannte Perzentilkurven erstellt und man kann Vergleiche zu Altersgleichen anstellen. Erste Wachstumskurven werden von Franz Boas (1858 – 1942) in Amerika entwickelt. In England entstehen durch die Arbeit von D´Arcy Thompson erste Kurven zur Größenentwicklung eines Kindes. In Deutschland leistet C.H. Stratz Ende des 19. Jahrhunderts einen großen Anteil an der Entwicklung von Kurven zu fetaler Länge und Gewicht in Deutschland. Ernst von Lange erstellt schließlich die ersten Wachstumskurven in Deutschland. Diese unterliegen einer ständigen Aktualisierung, weil sich die durchschnittliche Größe eines Menschen in den letzten Jahrhunderten stetig verändert hat. Dies zeigt folgende Tabelle, die die durchschnittliche Differenz der Körperhöhen (in cm) darstellt. Die Werte wurden nach den Körperhöhen von 7- bis 14-Jährigen in Jena erfasst [29]:

Jahr	1880/1921	1921/1932	1932/1944	1944/1954	1954/1964	1964/1975	1975/1995
Jungen	4,7	3	0,6	1,2	1,1	2,8	0,72
Mädchen	3,9	2,9	Minus 0,6	2,4	1	2,7	1,2

Tab. 1: Durchschnittliche Differenz der Körperhöhen (in cm) in Jena (7. – 14. Lebensjahr) modifiziert nach Jaeger [29]

Diese Daten verdeutlichen, dass die durchschnittliche Körperhöhe unabhängig vom Geschlecht immer weiter zunimmt. Man bezeichnet diese Entwicklung auch als säkularen Trend. Lediglich in den Jahren von 1932 bis 1944 lässt sich beim weiblichen Geschlecht eine leichte Abnahme feststellen. Beim männlichen Geschlecht ist das zusätzliche Wachstum in dieser Zeitspanne ebenfalls am geringsten. Diese Tatsache ist wahrscheinlich am ehesten auf die Belastungen und Entbehrungen zurückzuführen, die der Zweite Weltkrieg mit sich brachte [29].

Mit der Frage, welche Faktoren das Wachstum eines Heranwachsenden beeinflussen, beschäftigten sich Wissenschaftler schon vor vielen tausend Jahren. Bereits Hippokrates (460 – 370 v. Chr.) bezeichnete Wetter, Landschaft und Wasser als maßgebliche Einflussfaktoren des Wachstums. Aristoteles (384 – 322 v. Chr.) hingegen maß der Nahrung und der Verteilung von Inhaltsstoffen im Körper Bedeutung bei. So führe ein Fluss unterschiedlicher Partikel zu

Wachstum, und je wärmer ein Stoff sei, desto höher sei seine Fähigkeit, Wachstum zu übermitteln. Auch der Leber wurde in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung beigemessen. Nach dem Zerfall des Römischen Reiches und unter dem wachsenden Einfluss des Christentums stagnierten die Entwicklungen. Nächste Aufzeichnungen finden sich erst wieder zu Beginn des 12. Jahrhunderts. Jean Fernel (1497 – 1558), der den Begriff „Physiologie“ einführte, nahm die Überlegungen wieder auf. Auch er sah (wie Aristoteles) Wachstum als Resultat einer „Hitze“ und Übertragung von „Feuchtigkeit“ an, die insbesondere bei Kindern vorhanden sei und mit zunehmendem Alter abnehme. Mit einer Untersuchung an 130 Personen versuchte Sir Francis Bacon einige Jahrzehnte später (1561 – 1626) die Bedeutung der Ernährung für Wachstum und Gesundheit nachzuweisen. Er stellte fest, dass Milch, Brot und Fleisch verzehrt werden müssten, und trockenes Essen das Wachstum verzögere. Auch körperliche Bewegung sei im Gegensatz zur sitzenden Tätigkeit förderlich. Durch die Überlegungen von Guarioni (1571 – 1654) wurden erstmals soziale Faktoren wie Angst, Unsicherheit und schlechter sozioökonomischer Status als negative Einflussfaktoren für Wachstum genannt [29].

Anfang des 18. Jahrhunderts fasste Johann August Stöller (1709 – 1746), Arzt am thüringischen Hofe in Eisenach, mehrere Einflussfaktoren für menschliches Wachstum zusammen. Neben der erblichen Komponente waren seiner Meinung nach auch die Gesundheit, die menschliche Seele, der Knochenbau und die Nahrung wichtig. Revolutionär waren zeitgleich die Beobachtungen des Franzosen Georges-Louis Leclerc (1707 – 1788), dem Begründer des Naturalismus und der Evolutionslehre. Er integrierte erstmals anatomische Erkenntnisse in die Physiologie des Wachstums und beschrieb die Bedeutung der Blutgefäße als „Mediatoren“ von Wachstumsfaktoren [29].

Im Rahmen der Rekrutierung für Armee und Marine wurden in Norwegen über 100 Jahre hinweg (1770 – 1870) Dokumentationen der Körperlängen durchgeführt. Als Ursache für Schwankungen wurden hier neben den gesicherten Einflüssen von Nahrung und Umwelt auch sozioökonomische Verhältnisse und Zusammenhänge mit der Elterngröße vermutet. Außerdem wurde zum ersten Mal darüber diskutiert, dass ein früher Pubertätseintritt das Wachstum negativ beeinflussen könnte [29].

Mit dem Anfang des 19. Jahrhunderts begann die „epidemiologische Auxologie“. Der Name „Auxologie“ leitet sich vom griechischen Wort ἀύξάνειν (vermehrten, hinzufügen) ab. Der

Armeearzt Paul Godin (1860 – 1935) führte den Begriff 1919 ein und definierte ihn als „das Studium des Wachstums mittels einer Messung identischer Personen innerhalb mehrerer 6-monatiger Abstände“. Als epidemiologische Komponente wurden Einflussfaktoren auf den Gesundheitszustand untersucht und die Bedeutung des Körperhöhenwachstums als Indikator möglicher Krankheiten erkannt. So haben Ergebnisse von Wachstumstudien Ende des 19. Jahrhunderts, z. B. im Rahmen der industriellen Revolution oder im Schulwesen, politische und gesellschaftliche Entwicklungen beeinflusst [29].

In den folgenden Jahren etablierten sich Schuluntersuchungen in den verschiedensten europäischen Ländern und der Umfang der Daten stieg stetig an. Mit den Untersuchungen sollte unter anderem der Einfluss der Schulbedingungen auf das Wachstum untersucht werden. Wieder wurde körperliche Aktivität als positiver Faktor angesehen. Auch in den USA wurde geforscht. Carlier (1886 – 1890) stellte erstmals eine saisonale Differenz der Wachstumsgeschwindigkeiten fest. Von April bis Oktober wuchsen seine Probanden mehr als im Herbst und Winter [29].

Auch in der Geburtsmedizin setzte sich nach und nach die Messung von Geburtsgewicht und -länge sowie Kopfumfang durch. Carl von Hecker (1827 - 1882) ordnete anhand von Messungen an Totgeburten den Schwangerschaftsmonaten spezifische Körperlängen zu und etablierte so eine Möglichkeit für die Berechnung der Schwangerschaftsdauer [29].

Der Begründer der US-amerikanischen Auxologie Henry Pickering Bowditch (1840 - 1911) initiierte eine Studie mit 24.500 Probanden und machte bei der Datenanalyse erstmals auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Verhältnis von Pubertätsbeginn und Wachstumsschub aufmerksam. Außerdem veröffentlichte er 1891 die ersten US-amerikanischen Perzentilkurven. Diese zeigten, dass der pubertäre Wachstumsschub bei Mädchen vom 12,5. - 14. bzw. bei Jungen vom 15. - 16. Lebensjahr stattfand, d.h. ca. 1 - 1,5 Jahre später als heute. Die durchschnittliche Körperhöhe ist mit der heutigen 10. Perzentile vergleichbar, Kinder aus schlechten sozialen Verhältnissen wuchsen entlang der aktuellen 3. Perzentile [29].

Die im 19. Jahrhundert gegründete Tradition der Auxologie wurde auch im deutschsprachigen Raum fortgeführt. Hier erfolgten die Messungen vor allem in den Bereichen Säuglingsfürsorge, Schulgesundheitspflege oder Versicherungsmedizin. An Hand von verschiedenen Studien wurde erstmals das Phänomen der „Akzeleration“, entsprechend dem säkularen Trend, be-

schrieben, das sich heute als Begriff etabliert hat. Mehrere Ergebnisse zusammenfassend zeigte sich nämlich eine durchschnittliche Zunahme der Gesamtkörperhöhe um 14,7 cm in den Jahren von 1880 bis 1993. Die Zunahme erfolgte aber nicht linear, wodurch der Einfluss von Umgebungsfaktoren deutlich wird. Das Körpergewicht stieg um durchschnittlich 8,8 kg, was als Indiz für einen positiven Einfluss günstiger Ernährungsbedingungen gilt. Pro Dekade beträgt der „säkulare Trend“ während der Kindheit 1 - 2 cm, während des Pubertätswachstums 2 - 3 cm und im Erwachsenenalter 1 cm. In der DDR wurden bis 1989 nochmals folgende positive Einflussfaktoren für eine Akzeleration von Wachstum und Körpergewicht beschrieben, die in verschiedene Untergruppen unterteilt wurden (säkulare, gruppenspezifische und individuelle Akzeleration). Genannt wurden Ernährung, Klima, soziale Lage, Familien- und Geschwisterkonstellation, Wohnsituation (Stadt/Land) sowie Schulbildung [29].

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass bereits Wissenschaftler in der Antike wichtige Einflussfaktoren für das menschliche Wachstum beschrieben, die bis heute bedeutend sind. Genetisch betrachtet handelt es sich bei der Körpergröße des Menschen um ein klassisches "polygenes Merkmal". Der Einfluss der Gene ist offensichtlich, da die Zielgröße der Kinder meist direkt von der Körpergröße der Eltern abhängig ist. Eine große erbliche Komponente bedeutet jedoch nicht, dass die Umwelt nicht auch eine beachtliche Rolle bei der Körpergröße spielt. Über die Jahrtausende hinweg ist die Körpergröße des Menschen relativ konstant geblieben. Dies belegen Skelettuntersuchungen von der Früh- und Spätsteinzeit bis in die Neuzeit. In den letzten 150 Jahren sind die Menschen jedoch stetig größer geworden. Bessere Ernährungsbedingungen und der Wegfall vieler, die Entwicklung beeinträchtigender Infektionskrankheiten haben sicherlich einen wesentlichen Teil zu dieser Größenzunahme beigetragen [68].

Die Körperlänge eines Menschen ist in vielen Lebensbereichen wichtig. Größe und Gewicht sind einfache, aber wichtige Daten um die Entwicklung eines Kindes zu verfolgen. Die erste Dokumentation erfolgt bereits kurz nach der Geburt eines Kindes und wird in den folgenden Untersuchungen im Kinderpass erfasst. Auch in den nächsten Jahren bis hin zur Pubertät und deren Verlauf lassen sich durch Messungen von Körperlänge und Gewicht Rückschlüsse auf die persönliche Entwicklung des Kindes ziehen. Neben der Bedeutung der Körperlänge bei einer sportlichen Karriere, wo Spitzenleistungen nur bei Erreichen einer der jeweiligen Sportart gemäßen Durchschnittsgröße zu erwarten sind, ist die Erfassung besonders bei Kindern wichtig, deren körperlicher Entwicklungsverlauf nicht in dem für ihr Alter normalen Bereich liegt. Eine Beeinträchtigung von Wachstum und Entwicklung stellt häufig einen Indikator für

Erkrankungen oder soziale Missstände dar. Daher ist die Erhebung der auxologischen Daten von sozialmedizinischer und epidemiologischer Bedeutung.

Dabei verdankt die Medizin die ersten Einflüsse für die Entwicklung der Auxologie den bildenden Künsten und der Architektur. Bereits um Christi Geburt hatte Vituvius das erste Buch zur Proportionslehre geschaffen, das 1486 als Neuauflage mit dem Titel „De architectura“ erschien. Er betrachtete den Nabel als Zentrum des Körpers. Seine Zeichnungen wurden nicht zuletzt von Leonardo da Vinci (1452 - 1519) aufgegriffen. Leon Battista Alberti, der mit seinem Werk „De re artificatoria“ ein Standardwerk der Architektur verfasste, war schließlich der erste, der geometrische und mathematische Techniken in die Architektur und Malerei integrierte und mit einer Anordnung aus einem Lineal (Längenmessung) und einem Zirkel (Messung von Proportionen und Dimension) die ersten auxologischen Messinstrumente schuf. Etwa hundert Jahre später wurde der Begriff „Anthropometrie“ von Johann Sigismund Elsholtz (1623 - 1688) eingeführt, der auch das Anthropometer entwickelte, das in seinen Bestandteilen weitgehend den heutigen Instrumenten entspricht. Mit der Begründung der Physik durch Isaac Newton und Galileo Galilei wurde die Messtechnik durch die Entwicklung entsprechender Instrumente revolutioniert. Im Vordergrund standen damals die Analyse von Proportionen und die Beschreibung von Wachstumsverhalten. Vergleiche von Körperhöhen fanden hingegen noch nicht statt. Im 18. Jahrhundert wurde in Preußen ein Stadiometer bei Rekrutierungsmaßnahmen für das preußische Heer angewandt, das ebenfalls den heute verwendeten Instrumenten sehr ähnelt. Allerdings waren die Ergebnisse schlecht mit anderen vergleichbar, da verschiedene stark differierende Längenmaße existierten („Fuß“, „Elle“ u. ä.). Mit der Einführung des Pariser „Urmeters“ 1795 wurde schließlich eine Standardisierung von Messungen mit guter Vergleichbarkeit möglich. Ein Pionier in der Anwendung der statistischen Korrelation war Sir Francis Galton (1822 - 1911). Bei Messungen an englischen Colleges und Public Schools in den Jahren 1875 - 1876, wo neben der Körperhöhe auch Gewicht, Brust-, Oberarm- und Kopfumfang berücksichtigt wurde, erfolgte erstmals eine Berechnung von Standardabweichungen, Korrelationskoeffizienten sowie eines perzentilenähnlichen Systems. Im Jahr 1914 erschien die 1. Auflage der „Anthropometrie“ von Rudolf Martin. Dieser legte mit einer ausführlichen Beschreibung und Bedienungsanweisung verschiedenster Messinstrumente die Grundlagen zur standardisierten Messung. Außerdem definierte er Maße, Indizes oder Messpunkte. Sein Konzept wird bis heute fortgeführt und erscheint seit der 3. Auflage mit dem Titel „Anthropometrie-Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen“ [29].

Mit der Einführung des Begriffes „Auxologie“ durch den französischen Pädagogen und Arzt Paul Godin 1919, dessen Definition bereits erwähnt wurde, gewann die Längsschnittstudie als Abbildung des individuellen Wachstumsverlauf zunehmend an Bedeutung. Mit der wachsenden Menge an Daten wurde es möglich, diese nicht nur in tabellarischer Form darzustellen, sondern auch statistisch aufzuarbeiten. So entstanden die ersten Wachstumskurven. Franz Boas, der die Auxologie in den USA zu Beginn des 20. Jahrhunderts prägte und dort auch die ersten Perzentilkurven entwickelte, konstatierte, dass ein Mensch während seiner Wachstumsphasen nicht innerhalb eines Perzentilenkanals bleiben muss. Die Endgröße stehe hierbei im Zusammenhang mit der Wachstumsgeschwindigkeit. C.H. Stratz, der die ersten Kurven in Deutschland entwickelte, kategorisierte die Proportionen des Wachstums von der Fetalzeit bis zum Erwachsenenalter. Seine Abbildungen finden sich auch heute noch in Anatomielehrbüchern [29].

Durch die Weltkriege trat die auxologische Forschung in Europa in den Hintergrund und das Zentrum der Entwicklungen verlagerte sich in die USA. Dort entwickelte B. T. Baldwin 1917 an der University of Iowa, die auch heute noch einen auxologischen und entwicklungspsychologischen Schwerpunkt besitzt, verschiedene Instrumente zur Messung der Körperlänge bei Säuglingen. Außerdem entstanden in den folgenden Jahren ca. 1.300 Röntgenaufnahmen der Hände und Handgelenke von Kindern von der Geburt bis zum 17. Lebensjahr. Diese dienten neben anderen als Grundlage für die Atlanten von Greulich und Pyle zur vergleichenden Analyse des Knochenalters. Schon kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen erwachte das Interesse, mit ihrer Hilfe die Reifung des Skelettsystems zu studieren. Nachdem man herausgefunden hatte, dass eine bestimmte Reihenfolge besteht, mit der die einzelnen Handknochen erst Knochenkerne bilden und später schließlich verknöchern, war so eine Möglichkeit gefunden, während der ganzen Kindheit und Adoleszenz die Knochenreifung zu beurteilen. Bereits 1897 veröffentlichte Behrendsen die ersten systematischen Studien über die Ossifikation der Hand mittels Röntgenstrahlen. Siebert brachte schließlich 1935 den ersten „Atlas der normalen Ossifikation der menschlichen Hand“ heraus. Auf der Grundlage von Wachstumsstudien in Cleveland erstellte T. W. Todd (1885 - 1938) 1937 einen vergleichbaren Atlas zur Analyse des Knochenalters. Es folgten die Werke von Greulich und Pyle (1950), Schmid und Moll (1960) und Tanner und Mitarbeiter (1975). Die zugrunde liegenden Untersuchungen fanden allerdings schon in den 30er Jahren statt und da eine gewisse Akzeleration auch in der Knochenreifung festgestellt wurde, sind diese Ergebnisse heute nicht mehr relevant. So konnten Thiemann und Filz zeigen, dass seit der Veröffentlichung der ersten Röntgenstudien bis 1940

eine Akzeleration bei Sichtbarwerden der Handknochenkerne von durchschnittlich 1 - 2 Monaten innerhalb von 10 Jahren eingetreten war. Neben dem Problem der Akzeleration ergibt sich auch hier wieder die Frage der regionalen Differenzierung, da die Studien in verschiedenen Ländern erhoben wurden. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Untersuchung in Tschechien, die zeigte, dass eine starke Luftverschmutzung eine Retardierung des Knochenalters zur Folge hat. Poznanski gab schließlich mit seinem Atlas 1974 einen guten Überblick über die Entwicklung der Handknochen einschließlich der Entwicklungsvarianten [29].

1922 wurde von der Harvard University/Boston eine Longitudinalstudie an 3.600 5 bis 6-jährigen Kindern durchgeführt, die zahlreiche Punkte umfasste (u. a. die Messung der Körperhöhe, der Körperhöhe bis zum Ohransatz, die Sitzhöhe, aber auch Zahnstatus, Röntgenaufnahmen der linken Hand, Menarchealter und einen IQ-Test). In weiteren Studien wurden zusätzlich orthopädische Erkrankungen, umfangreiche radiologische Archivaufnahmen von Händen, Handgelenken und Röhrenknochen berücksichtigt, die ebenfalls für die Entwicklung des Knochenatlas nach Greulich und Pyle verwendet wurden. Weitere wichtige Erkenntnisse lieferte die Kohortenstudie „Berkeley Growth Study“, die Nancy Bailey 1928 begonnen hatte und an der bis 1954 insgesamt 47 Probanden teilgenommen hatten. Erstmals konnten Berechnungen der zu einem bestimmten Alter erreichten prozentualen Endlänge erfolgen. In Zusammenarbeit mit S. R. Pinneau wurden Tabellen zur Berechnung der Wachstumsprognose unter Berücksichtigung des Knochenalters nach Greulich und Pyle erstellt. Damit war die Idee der prospektiven Endgrößenbestimmung mittels Bestimmung des Knochenalters geboren [29].

Auch in England wurden in den folgenden Jahren viele Studien durchgeführt. So untersuchte John Ryle (1899 - 1950) Probanden von Geburt an bis zum 5. Lebensjahr. Bestandteil dieser Studie waren ebenfalls Röntgenaufnahmen der linken Hand, auf deren Grundlage Acheson ein weiteres System zur Beurteilung des Knochenalters entwickelte. Im Gegensatz zu der Methode nach Greulich und Pyle wurde aber das Alter jedes einzelnen Handknochens berücksichtigt. Diese Methode beeinflusste später wesentlich die Entwicklung des Prinzips nach Tanner und Whitehouse [29].

J. M. Tanner (geb. 1920) führte in den Jahren von 1948 bis 1971 die gemischt-longitudinale „Harpending-Growth-Studie“ durch, in der insgesamt 260 Mädchen und 450 Jungen untersucht wurden. Messgrößen waren Körperhöhe, Körpergewicht, Sitzhöhe, Hüft-, Schulter-,

Ellenbogen- und Knieweite, Umfänge von Oberarm, Oberschenkel und Hüfte sowie 4 Hautfettfalten. Notwendig war aber die Entwicklung von geeigneten Messgeräten und standardisierten Untersuchungstechniken. Dabei war die Abgrenzung der Begriffe „Körperlänge“ und „Körperhöhe“ von Bedeutung. Als „Körperlänge“ bezeichnete man die Messung im Liegen, die bei Kleinkindern durchgeführt wird, die noch keine sichere Standfestigkeit erreicht haben. Die Messung der „Körperhöhe“ hingegen findet mit einem Stadiometer statt. Dazu wurden Bedingungen formuliert, die die Untersuchung standardisieren sollten. So muss der Patient Schuhe und Socken ausziehen, und nur minimal bekleidet sein (Unterhose/Slip, Unterhemd). Hacken, Gesäß und Schulterblätter müssen Kontakt zum Stadiometer haben und der Proband muss aufrecht stehen. Bei beiden Messtechniken soll der Kopf in der „Frankfurter Horizontalen“ platziert werden, das heißt in der gedachten Linie zwischen Orbita und Tragus. Der Messkopf wird auf den Schädel aufgelegt. Der gültige Messwert ergibt sich schließlich aus drei aufeinander folgenden Messungen. Auch die Elterngröße muss als Zielgröße einbezogen werden. Aus den Untersuchungen während der gesamten Pubertät entwickelten Tanner und Marshall Pubertätsstadien, die international Verbreitung fanden [29].

In Europa wurde die Forschung erst 1950 fortgesetzt. Die erste internationale Studie unter Federführung von Nathalie Masse (1919 - 1975), basierend auf der „Harpender-Studie“ zeigte, dass bei afrikanischen Probanden gegenüber europäischen ein zeitlicher Vorsprung in Knochenalter und Wachstum vorlag, der jedoch keinen Einfluss auf die Endgröße zeigte. Den Begriff „Aufholwachstum, catch-up growth“ prägte die Forschungsgruppe um Andrea Prader (1919 - 2001), die standardisierte Messungen der Hodenvolumina im palpatorischen Vergleich mittels eines entwickelten „Orchiometers“ entwickelte. Dieses Phänomen der zunächst verzögerten Wachstumsgeschwindigkeit, die später kompensatorisch ansteigt, wurde nach Krankheit oder Phasen schlechter Ernährung international beschrieben. 1990 initiierte die Europäische Union eine Wachstumsstudie mit dem Ziel, neue Wachstumsnormen für Kleinkinder zu erstellen, die sowohl die Körperhöhe und das Körpergewicht, aber auch den Body-Mass-Index (BMI), Umfangsmaße und die Wachstumsgeschwindigkeit beinhalteten. Die Ergebnisse zeigten, dass bis zum 5. Lebensjahr offenbar alle Kinder gleich schnell wachsen und die eigentliche Unterscheidung bezüglich der Größe erst in der Pubertät erfolgt. Ein weiteres interessantes Resultat der Studie ist die Erkenntnis, dass spätere Fettleibigkeit nichts mit der Tatsache zu tun hat, dass ein Kind gestillt wurde. Vielmehr werden übergewichtige Kinder auch zu übergewichtigen Erwachsenen [15].

Bei Vergleich verschiedener Studien in den 90er Jahren zeigt sich, dass das maximale Pubertätswachstum bei Mädchen ca. vom 11. - 13. Lebensjahr, bei Knaben vom 13. - 15. Lebensjahr stattfindet. Allerdings ließen sich regionale Unterschiede feststellen. Auch beim Körpergewicht sind die regionalen Unterschiede hervorzuheben, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Hier wäre eine deutschlandweite prospektive und longitudinal konzipierte Wachstumsstudie nötig, um eine überregionale Vergleichbarkeit von Wachstum und Entwicklung der Kinder und Jugendlichen in Deutschland zu ermöglichen. 1997 publizierte Greil zusätzlich Normwerte für Körperhöhe, Körpergewicht, Stammhöhe, Bein - und Armlänge, Hand- und Fußlänge metromorpher, pyknischer und leptosomer deutscher Kinder und Jugendliche [29].

Als sich im 20. Jahrhundert die Endokrinologie als Teilgebiet der Inneren Medizin etablierte, wurden neben dem Insulin und dem Schilddrüsenhormon verschiedenste Hormone, Rezeptoren und molekulare Zusammenhänge nachgewiesen. Der Berliner Arzt Benda beschrieb 1901 erstmals das eosinophile Adenom der Hypophyse als Ursache übermäßigen Wachstums. 1922 konnte H. M. Evans die erste erfolgreiche Extraktion des Hormons vorweisen und ebnete so den Weg für eine speziesspezifische therapeutische Wachstumshormonsubstitution. 1957 kam man auf die Idee, das Wachstumshormon aus Leichenhypophysen zu gewinnen und in Boston wurde so ein Kind erfolgreich behandelt. Allerdings machte das Auftreten der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung die Anwendung problematisch und erst mit der synthetischen Herstellung des Wachstumshormons Anfang der 80er Jahre konnte die Substanz einer großen Patientenzahl zugänglich gemacht werden [29; 67].

Nachdem die Bestimmung der Knochenreifung zunächst nur zur Erkennung von Wachstumsstörungen unterschiedlicher Art erfolgte, gewann in den letzten Jahren seine Bestimmung zunehmend an Bedeutung. Seit es durch bestimmte Methoden möglich ist, aufgrund der Knochenreifung und der zu diesem Zeitpunkt erreichten Körpergröße die mutmaßliche Endgröße eines Kindes zu berechnen, lässt sich bereits während der Wachstumsperiode feststellen, ob ein Kind besonders groß wird oder klein bleibt. So können in entsprechenden Fällen gegebenenfalls rechtzeitig therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden, um Extreme zu vermeiden. Auch die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung chronischer Erkrankungen und der Einfluss einer Hormonsubstitution verdeutlichen den therapeutischen Wert.

In der vorliegenden Studie sollen die Ergebnisse der Überprüfung von Endgrößenberechnungen bei Kindern und Jugendlichen der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklini-

kums Regensburg dargestellt werden. Zwischen 1993 und 2006 erfolgte bei insgesamt 175 Patienten eine Berechnung der Endgröße. Dabei soll die Genauigkeit der verschiedenen Methoden errechnet und deren Exaktheit unter verschiedenen Gesichtspunkten verglichen werden. Außerdem werden mögliche Fehlerquellen bei der Berechnung näher betrachtet.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Wachstum im Normbereich

Das Wachstum eines Menschen wird definiert als „Vermehrung und Vergrößerung der Körperzellen mit Zunahme der Knorpel- und Knochengrundsubstanz im Kindes- und Jugendalter, verbunden mit einer Zunahme des Körpergewichts und der Körperlänge“ [66].

Aufgrund von ethnisch bedingten Unterschieden muss der Bereich, in dem das Wachstum normal verläuft, für jede Bevölkerungsgruppe einzeln bestimmt werden [70]. Ein Kind deutscher Eltern, das nach den deutschen Wachstumstabellen als kleinwüchsig eingestuft wird, würde etwa in Japan, wo japanische Wachstumskurven zu Grunde gelegt werden, noch durchaus innerhalb des Normbereichs wachsen [68]. Der Vergleich von Perzentilkurven aus Deutschland und England zeigt, dass die Engländer durchschnittlich etwas kleiner als die Deutschen sind [32]. In Indien liegt die Durchschnittsgröße bei beiden Geschlechtern unter der 10. Perzentile der britischen Kurven, was hauptsächlich auf ein geringeres Wachstum vor der Pubertät zurückzuführen ist [27].

Zur Erstellung von Perzentilkurven werden die Messgrößen in Prozentlinien, so genannte Perzentilen eingeteilt, deren Mittelwert als 50. Perzentile definiert wird. Unter der Annahme, dass die Körpergröße in der gesunden Bevölkerung normalverteilt ist, werden die Daten, die sich innerhalb der zweifachen Standardabweichung (SD) befinden, als Normalbereich festgelegt. Sie entsprechen nach oben der 97. Perzentile, nach unten der 3. Perzentile. Um nun Körpergrößen verschiedener Kinder zu vergleichen, kann die gemessene Körpergröße als Abweichung vom Mittelwert ausgedrückt werden. Die erhaltene Abweichung, auch „Standard Deviation Score“ (SDS), ist ein Maß, das unabhängig von Alter und Geschlecht ist. Sie setzt die aktuelle Körpergröße des Kindes in Beziehung zum Mittelwert eines Normalkollektivs [77].

Im Durchschnitt dauert heute der Wachstumsprozess bei Mädchen etwa 16 und bei Jungen etwa 18 Jahre (+/- 2) [37]. Das normale Wachstum folgt einem typischen Progressionsmuster bzgl. Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang [47]. In den perinatalen Monaten wachsen Knaben schneller als Mädchen, wahrscheinlich als Folge der höheren Testosteronkonzentration im Blut. Mit 6 - 7 Jahren erfolgt ein kleiner Wachstumsschub (midgrowth spurt), wahrscheinlich als Folge der ansteigenden Sekretion androgener Neben-

nierensteroide

(Adrenar-

che) [65]. Das präpuberale Wachstum ist ein nichtlinearer Prozess, bei dem sich Phasen von verstärktem Wachstum (Dauer durchschnittlich 8 Wochen) und Phasen von langsamem Wachstum (Dauer durchschnittlich 18 Tage) abwechseln [12; 84]. Insgesamt beinhaltet das Wachstum zwei Maximalphasen, deren Kenntnis wichtig ist, um frühzeitig Abweichungen zu erkennen. Die erste Maximalphase beginnt in der Fetalzeit und dauert etwa bis zum 2. Lebensjahr, die zweite folgt dann in der Phase der sexuellen Reifung [32].

1.2.2 Wachstum und Pubertät

In den Jahren vor der Pubertät ist die Wachstumsgeschwindigkeit bei beiden Geschlechtern gleich und sinkt unmittelbar vor Beginn des Wachstumsschubes auf einen präpuberalen Tiefpunkt von knapp 5 cm pro Jahr bei den Mädchen und gut 4 cm pro Jahr bei den Knaben. Anschließend verdoppelt sich das Längenwachstum für circa ein Jahr [65; 77]. Diese Wachstumsphase, auch pubertärer Wachstumsschub genannt, erfolgt bei den Mädchen bereits vor Eintritt der Menarche zwischen 11 und 13,5 Jahren. Bei den Jungen liegt das Alter etwa bei 13 - 15,5 Jahren [85]. Reinken et al. datierten aber 1980 den pubertären Wachstumsschub schon etwa 1,5 Jahren früher, was sie auf den Trend der Akzeleration zurückführten [69]. Auch in einer schwedischen Studie wurde der Wachstumsschub bei Mädchen mit etwa 10 Jahren, bei Jungen mit 12,1 Jahren beobachtet und endete mit 14,1 Jahren bei Mädchen bzw. mit 17,1 Jahren bei den Jungen. Das Alter bei Beginn dieses Wachstumsschubes hat bei beiden Geschlechtern allerdings eine Streubreite von etwa 5 Jahren [63; 83].

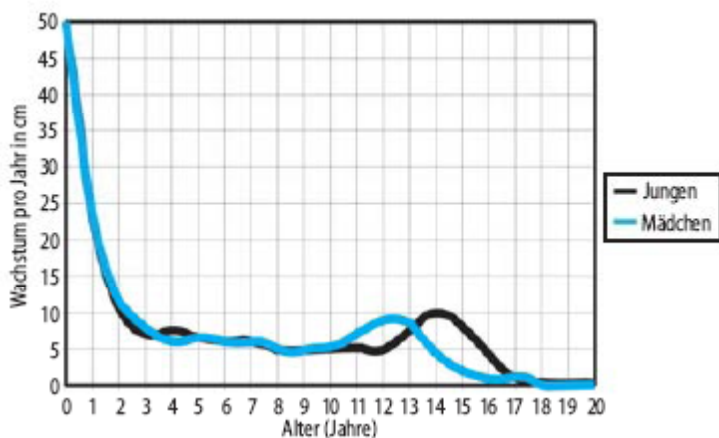


Abb. 1: Wachstumsgeschwindigkeit: Jährliche Zunahme bei Jungen und Mädchen [63]

Drei Aspekte des Wachstumsprozesses, nämlich Größe, Zeitpunkt und Intensität des Wachstumsschubes, zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Der Zeitpunkt und die Intensität des Wachstumsschubes sind bei Jungen enger mit der Geschwindigkeit des Reifungsprozesses verknüpft als bei Mädchen [44].

Bei Mädchen erfolgt der Wachstumsschub knapp zwei Jahre früher als bei Knaben. Die maximale mittlere Geschwindigkeit beträgt bei Mädchen 9 cm pro Jahr und bei Knaben 10,3 cm pro Jahr (Streubreite von etwa 4 cm) und erreicht etwa 22 Monate nach Beginn des Wachstumsschubes ihren Höhepunkt, um dann wieder abzufallen. Vier Jahre nach dem Wachstumsgipfel ist das Wachstum abgeschlossen. Bei Mädchen endet das Wachstum durchschnittlich im Alter von 17,5 Jahren, bei Jungen mit 19,2 Jahren. Folglich wachsen Mädchen während der Pubertät durchschnittlich zwischen 23 und 28 cm, Jungen hingegen 26 bis 28 cm. Der spätere Beginn, die längere Dauer und die höhere Wachstumsgeschwindigkeit der Jungen in der Pubertät sind u. a. dafür verantwortlich, dass Männer durchschnittlich 12 bis 13 cm größer als Frauen sind. Der pubertäre Wachstumsschub trägt also etwa 15 Prozent zu der späteren Erwachsenengröße bei (bei Frauen etwa 12 %, bei Männern 17 %). Ursache für den pubertären Wachstumsschub ist eine vermehrte Produktion von Sexualhormonen und Wachstumshormon [1; 12; 64; 75; 83].

Endokrinologisch beginnt die Pubertät bereits vor den äußerlich sichtbaren Veränderungen mit der Gonadotropin-Sekretion des Hypophysenvorderlappens, bei Jungen ca. im 8. und bei Mädchen ca. im 7. Lebensjahr. Dies hat zur Folge, dass die hypophysären Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) verstärkt synthetisiert und sezerniert werden. Mit der anschließenden Ausschüttung von Testosteron und Östrogen beginnt die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Östrogene erhöhen nun auch die basale GH (growth hormone)-Sekretionsrate. GH wird in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Die Produktion beginnt bereits in der frühen Fetalzeit. Testosteron hat einen starken Einfluss auf die maximale Konzentration von GH und die Konzentration an IGF-1 (insulin like growth factor). Die starke GH-Sekretion ist auch für die hohen IGF-1-Konzentrationen verantwortlich [57; 87].

Die IGF-Polypeptide, auch Somatomedine genannt, werden in der Leber und Niere gebildet und stimulieren die DNA-Synthese in vielen verschiedenen Zellen, u. a. auch in den Chondrozyten der Epiphysenfugen. Die Serumkonzentration von IGF-1 steigt in der Kindheit

mit zunehmendem Alter an und erreicht ihr Maximum am Ende der Pubertät. IGF-II-Spiegel sind während der Pubertät nicht erhöht und befinden sich knapp unter den Konzentrationen der Erwachsenen. Bei den Mädchen zeigten sich in der Studie von Juul et al. maximale IGF-I-Spiegel mit 14,5 Jahren, während sie bei den Jungen etwa 1 Jahr später auftraten. Dies bedeutet im Vergleich zum Auftreten der durchschnittlichen maximalen Wachstumsgeschwindigkeit eine Verzögerung von nahezu 2 Jahren. Bis zur Pubertät existiert eine starke positive Korrelation zwischen der IGF-I-Konzentration und dem Alter, der Körpergröße und dem Körpergewicht. Auch die Konzentration der Geschlechtshormone Testosteron und Östrogen korrelieren positiv mit der IGF-I-Konzentration. Bei Patienten über 60 Jahren liegen die Somatomedin-Spiegel nur noch bei etwa 20 % des Höchstwertes und reflektieren somit den eher katabolen Stoffwechsel bei älteren Menschen [28; 36; 50].

Die GH-Sekretion erfolgt pulsatil und ist in der ersten Nachthälfte am größten. Die Sekretionsraten präpuberaler Kinder sind bei Mädchen und Jungen vergleichbar, steigen aber während der Pubertät unterschiedlich an. Während die Sekretionsrate bei Mädchen bereits im Pubertätsstadium 2 ansteigt, wird bei Jungen dieser Anstieg erst im Pubertätsstadium 4 beobachtet. Die Amplitude der Ausschläge nimmt mit dem Fortschreiten der Pubertät bei beiden Geschlechtern zu und geht im frühen Erwachsenenalter auf vorpubertäre Werte zurück. Die Anzahl der GH-Ausschläge bleibt vor, während und nach der Pubertät etwa dieselbe [3; 53; 75].

Die Halbwertszeit von endogen gebildetem GH im Kreislauf beträgt etwa 20 - 25 Minuten. Auf den Stoffwechsel hat GH eine anabole, lipolytische und insulinantagonistische Wirkung. GH stimuliert außerdem direkt und indirekt (über die IGF-I-Synthese) das lineare Wachstum bei Kindern an den Epiphysenfugen der langen Knochen. Seine Ausschüttung wird durch den Hypothalamus gesteuert. Das GHRH (growth hormone releasing hormone) stimuliert die Synthese und Freisetzung, Somatostatin hingegen hemmt es. Die GH-Sekretion wird auch durch die Ernährung beeinflusst. Bei unterernährten oder fastenden Personen steigt sie, und durch Mahlzeiten mit hohem Proteingehalt wird sie zusätzlich stimuliert. Dagegen wird die Sekretion durch Hyperglykämie und Leptin inhibiert [18; 22; 34; 57]. Außerdem wird die Sekretion von GH durch Stress, Hypoglykämie und Anstrengung verstärkt. Auch die Schilddrüsenhormone sind mitverantwortlich für normales Wachstum und normale Skelettentwicklung. Voraussetzung ist allerdings die Anwesenheit von GH. Glucocorticoide beeinträchtigen bei hoher Konzentration (z. B. Stress) den Wachstumsprozess durch Hemmung der GH-Sekretion [32; 57]. Eine Überproduktion von GH, die meist durch ein hormonaktives

Hypophysenadenom

entsteht, führt bei noch offenen Epiphysenfugen zu verstärktem Längenwachstum. Nach Abschluss des Längenwachstums kommt es zum klinischen Bild der Akromegalie. Eine Unterproduktion von GH führt zur Störung von Längenwachstum und Skelettreifung. Bereits nach dem 4. Lebensjahr liegt die Körpergröße bei betroffenen Kindern unterhalb der 3. Perzentile. Dabei ist das Längenwachstum stärker beeinträchtigt als die Skelettreifung [32].

Der Pubertätswachstumsspur hat auf das Erreichen der Zielgröße keinen Einfluss, da die Pubertät nur das Wachstumstempo beschleunigt. Da die Sexualhormone, hier vorrangig Östradiol, zum Epiphysenschluss führen, signalisiert der Pubertätsbeginn auch immer das bevorstehende Ende des Wachstums [37]. Nach Eintritt der Menarche sind auch die Konzentrationen der knochenspezifischen Wachstumsparameter (alkalische Phosphatase, Osteocalcin) niedriger [8].

Sowohl die Geschlechtshormone als auch das Wachstumshormon haben eine starke anabole Wirkung. Die Geschlechtshormone verstärken die Frequenz und Amplitude der GH-Pulse. Der Östrogenspiegel korreliert eng mit der Testosteronkonzentration und mit dem Zeitpunkt der höchsten Wachstumsgeschwindigkeit. Diese Erkenntnisse unterstützen auch die Hypothese, dass Östrogen in niedrigen Konzentrationen das knöcherne Wachstum und die sexuelle Reifung bei Jungen und Mädchen unterstützt. Auch die Tatsache, dass eine kontinuierliche Exposition mit Östrogen zum Schluss der Epiphysenfugen führt, kann so erklärt werden. Beim Ausfall eines oder beider Hormone fehlt der Wachstumsschub. Beobachtungen bei Patienten mit Androgen-, Östrogenresistenz oder mit Aromatase-Defizienz zeigten deutlich, dass bei beiden Geschlechtern Östrogen das aktive Hormon ist, das für den Knochenstoffwechsel und die Epiphysenfugenreifung verantwortlich ist. Die Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen in der Geschwindigkeit des pubertalen Wachstums erklären sich höchstwahrscheinlich dadurch, dass bei den Jungen durch die Aromatisierung des Testosterons längere Zeit benötigt wird, um eine gewisse Schwelle für die Östrogenkonzentration zu erreichen. Diese Hypothese widerspricht nicht der Tatsache, dass Östrogene in pharmakologischer Dosierung imstande sind, das Wachstum zu bremsen [12; 25; 42; 55; 56; 65].

Die totale Amplitude des Wachstumsschubes ist kein fester Wert, sondern korreliert negativ mit dem Alter bei Beginn der Pubertät. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit verändert sich mit unterschiedlichem Alter bei Pubertätseintritt. Als kompensatorischer Mechanismus wachsen Kinder mit früherem Pubertätseintritt vor der Pubertät weniger und mehr während der

Pubertät, während die Kinder mit spätem Pubertätseintritt größer in die Pubertät starten, aber danach weniger wachsen. Inwieweit dieser Kompensationsmechanismus komplett ist, und ob die Kinder, die früher in die Pubertät kommen kleiner sind als die anderen, ist immer noch fraglich. Die Dauer der Pubertät bei Mädchen hängt allerdings mit dem Zeitpunkt des Beginns zusammen: je eher der Pubertätsbeginn, desto länger die Dauer der Pubertät [12; 54; 74].

Pubertäres Wachstum kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Bei Mädchen sind neben der erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit die Brustentwicklung und die Entwicklung der Schambehaarung entscheidend, die normalerweise zwischen dem 8. und 13. Lebensjahr erfolgen. Bei Jungen, deren pubertäres Wachstum zwischen dem 9. und 14. Lebensjahr beginnt, wird neben der Schambehaarung auch die Größe der Hoden mithilfe eines Orchidometers beurteilt [87]. Die Entwicklung kann in Stadien nach Tanner eingeteilt werden. Bei Mädchen beginnt der Wachstumsschub meist vor oder während des ersten Jahres der Brustentwicklung. Bei Jungen erfolgt dieser später, meistens im zweiten Jahr der Pubertätsentwicklung. Natürlich gibt es große individuelle Abweichungen dieser Mittelwerte. Das Durchschnittsalter bei Eintritt der Menarche beträgt in den Industrieländern 12,5 Jahre (10 - 15) und scheint seit etwa 1950 eine Plateauphase erreicht zu haben. Dies gilt nicht für Entwicklungsländer. Vor allem bei Mädchen, die durch Adoption in westliche Länder emigriert sind, beobachtet man eine frühere Pubertätsentwicklung und eine erhöhte Inzidenz an geschlechtlicher Frühreife. Diese Beobachtungen führen zu Diskussionen über Unterschiede und säkulare Trends in der Pubertätsentwicklung, abhängig vom ethnisch geographischen und sozioökonomischen Hintergrund. Keiner dieser Faktoren erklärt jedoch ausreichend den beobachteten früheren Pubertätsbeginn. Negative Einflussfaktoren wie Malnutrition, Anämie, Parasitosen oder chronische Erkrankungen führen jedoch beispielsweise in Indien zu primären Amenorrhoe-Raten von 28,5 % [12; 29; 61; 87].

1.2.3 Knochenalter

Die Handröntgenaufnahme ist in besonderer Weise geeignet, Störungen des Wachstums und der Pubertätsentwicklung abzuklären, da das Knochenalter ein zuverlässiger Indikator für die Gesamtentwicklung eines Menschen ist [19]. RWT entwickelten eine Methode zur Knochenalterbestimmung mithilfe von Röntgenaufnahmen des Kniegelenks. Einige Radiologen verwenden diese auch, um zusätzliche Informationen zu gewinnen. Auch die Zahnentwicklung

kann als grobe Einschätzung für die Knochenalterbestimmung bei Kindern herangezogen werden, wenn keine Röntgenaufnahme der Knochen möglich ist [79; 82; 88].

Dabei ist das Zahnalter von relativ geringer Verlässlichkeit, da es in hohem Maße mit dem Lebensalter korreliert und selbst bei ausgeprägten Wachstumsstörungen, wie *Prader* und *Perabo* betonen, wenig von der Norm abweicht [19].

Die Röntgenbilder werden nach einem bestimmten Schema ausgewertet. Dazu werden das Ausmaß der Entwicklung von Epi- und Diaphysen, Mittel- und Endgliedern der Finger sowie die Verknöcherung der Fugen überprüft. Anhand von Tabellen kann dann das "Knochenalter" bestimmt werden. Diese Tabellen werden erstellt, indem man Röntgenaufnahmen einer Vielzahl von Jugendlichen verschiedenen Alters analysiert und in verschiedene Stadien der Skelettreifung einteilt. Dann wird für jedes dieser Stadien das Durchschnittsalter der Untersuchten ausgerechnet. Diese Zahl entspricht dem sog. Knochenalter [46].

Es muss nicht nur die Größe der Hand und der einzelnen Knochen beachtet werden, sondern im gleichen Maße auch das Vorhandensein von Reifezeichen der einzelnen Knochen. In Einzelfällen, in denen Unregelmäßigkeiten in der Reifung der einzelnen Knochen auftreten, ist es erforderlich, für jeden einzelnen Knochen den Reifegrad zu bestimmen, und dann den Mittelwert zu errechnen (bone-by-bone-method). Abweichungen des Knochenalters vom chronologischen Alter werden folgendermaßen eingeteilt: Wenn das Knochenalter um mehr als zwei im Atlas angegebene Altersstufen, nach dem 14. Lebensjahr um mehr als eine Altersstufe gegenüber dem chronologischen Alter des Kindes abweicht, ist die Knochenreifung als retardiert oder akzeleriert zu betrachten. Bei Bestimmung der Skelettreifung vor der Ossifikation der Handwurzelknochen, vor allem in Bezug auf die Diagnostik der Hypothyreose bei Säuglingen, besteht die Möglichkeit, aus Ossifikationszentren des Kniegelenks oder des Fußes das Knochenalter zu bestimmen [86].

Alle Stadien der Knochenentwicklung beobachtet man bei Mädchen früher als bei Jungen. Am Höhepunkt des pubertären Wachstumsspurts ist die Knochenentwicklung bei Mädchen weiter fortgeschritten. Bei Abschluss des Größenwachstums zeigt sich aber bei den Mädchen ein unreiferes Knochenbild als bei den Jungen [26].

Bei chronischen Erkrankungen, insbesondere im Magen-Darm-Trakt oder bei Asthma kann es zu einer Verzögerung der Knochenreifung kommen [4; 38].

Allerdings sollte man bedenken, dass Wachstum und Knochenreifung großen individuellen Schwankungen unterliegen. Besonders im letzten Abschnitt der pubertären Reifung ist eine Knochenalterbestimmung oft schwierig, weil die knöcherne Reifung unter dem Einfluss der Geschlechtshormone und des Wachstumshormons GH schnell voranschreitet. Die Epiphysen der Finger- und Handgelenksknochen verschmelzen oft schon bevor die Erwachsenengröße erreicht ist. Nach Garn et al. können Jungen nach dem vollständigen Epiphysenfugenschluss der Hand noch durchschnittlich 1,6 cm, Mädchen noch etwa 2,3 cm wachsen [20; 40].

Dass die Bestimmung des Knochenalters außerdem sehr von der Fähigkeit des beurteilenden Radiologen abhängt, zeigt die Studie von King et al.. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Abweichung des Knochenalters von 0,96 Jahren, als 3 Radiologen 50 Bilder mithilfe des Atlas von Greulich & Pyle beurteilen sollten. Unterschiede in der Knochenalterbestimmung in dieser Größenordnung können erhebliche klinische Folgen haben [41; 90].

Verschiedene Atlanten der Skelettentwicklung stehen zur Verfügung. Der Knochenatlas nach Greulich & Pyle ist das Standardwerk, das am häufigsten für eine Bestimmung des Knochenalters verwendet wird.

1.2.4 Prospektive Endgröße

Verschiedene Methoden können zur Schätzung der Endgröße eines Kindes angewandt werden. Die einfachste und älteste Methode ist die alleinige Bezugnahme auf die Größe der Eltern [86].

Zur Bestimmung der familiären Zielgröße, als Maß für die genetische Veranlagung, verwendet man häufig folgende vereinfachte Formel:

$$\text{familiäre Zielgröße} = \left(\frac{\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter}}{2} \right) \begin{array}{l} - 6,5 \text{ cm für Töchter} \\ + 6,5 \text{ cm für Söhne} \end{array}$$

Der genetische Einfluss ist hier auch für den Laien sichtbar: Kleine Eltern haben häufig kleine Kinder, größere Eltern hingegen oft große Kinder. Der Korrelationskoeffizient für die mittlere Größe der Eltern und die Größe der erwachsenen Kinder beträgt etwa 0,6. Diese Methode ist jedoch auch die unzuverlässigste, da neben der genetischen Komponente viele exogene Faktoren wie Ernährung, sozio-ökonomische Zustände und Häufigkeit und Art von Krankheiten das Wachstum eines Kindes beeinflussen [65].

Neben den Methoden nach BP und RWT, die ausführlich besprochen werden, gibt es noch die Berechnungsart nach Tanner & Whitehouse (TW-1-Methode). Sie stützt sich auf die Reifezeichen der Hand, besonders von Ulna, Radius und den kurzen Röhrenknochen. Nach der Veröffentlichung 1962 erfuhr die Methode 1975 und 1983 Verbesserungen, indem auch sehr groß- und kleinwüchsige Kinder und die Zunahme der Körpergröße und des Knochenalters während des letzten Jahres Berücksichtigung fanden (TW-2-Methode) [86].

Die Methode basiert auf Daten britischer Kinder und besteht aus 2 Tabellensystemen. Das eine basiert auf dem chronologischen Alter (TW chron. age), das andere auf dem Skeletalter (TW bone age). Diese Einflussgrößen werden mit Koeffizienten, die man unter dem jeweiligen chronologischen Alter in den Tabellen abliest, multipliziert. Die Summe der Produkte, addiert zu einer Konstanten aus derselben Tabelle ergibt die Endgröße. Für Mädchen existieren getrennte Tabellen, je nachdem ob die Menarche schon stattgefunden hat oder nicht. Die TW-1-Methode kann ab dem 4. Lebensjahr angewendet werden, die TW-2-Methode ist bei Mädchen ab dem 5., bei Jungen ab dem 6. Lebensjahr zu verwenden [85].

1.2.5 Wachstumsstörungen

Abweichungen im Wachstumsprozess werden grundsätzlich in konstitutionelle Normvarianten der Größe (familiärer Klein- bzw. Hochwuchs) und der Wachstums- und Entwicklungsgeschwindigkeit (konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bzw. -beschleunigung) sowie in pathologische Wachstumsformen eingeteilt. Zu letzteren gehören neben chromosomalen Störungen (M. Down, Turner-Syndrom), Dysmorphie-Syndromen (z.B. Russell-Silver-Syndrom) und chronischen Organ- und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Zöliakie) auch pränatale Störungen (z.B. durch Infektionen, toxische Substanzen, Mangelernährung bei Schwangeren) und Endokrinopathien (z.B. Mangel an GH, Schilddrüsenhormon) [65; 77].

1.2.5.1 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung / -beschleunigung

Das charakteristische Merkmal bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV), im Volksmund oft als „Späentwickler“ bezeichnet, ist die verlangsamte biologische Entwicklung [77]. In Deutschland wurde das Phänomen erstmals von dem Berliner Pädiater Rosenstern beschrieben. Der Begriff „konstitutionell“ wurde eingeführt, da häufig auch ein Elternteil - seltener beide - diese Entwicklungsverzögerung erfahren hat [32]. Butenandt errechnete in seiner Studie, dass bei einem Kind mit KEV zu 75% auch Eltern oder Geschwister betroffen sind [80].

Im englischen Sprachgebrauch wird die Normvariante auch mit CDGP (constitutional delay in growth and puberty) abgekürzt. Als Diagnosekriterium gilt, dass ein Kind ohne Anzeichen einer chronischen Erkrankung die erste Stufe der sexuellen Reifung nicht erlangt, obwohl diese bei 97 % seiner Altersgenossen eingetreten ist. Das Knochenalter ist retardiert. Dies weist auf ein noch vorhandenes Wachstumspotential hin. Sehr oft ist auch eine Kombination von idiopathischem Kleinwuchs und KEV zu beobachten [14; 32].

Haben diese Kinder bei der Geburt noch normale auxologische Daten, verlangsamt die Wachstumsgeschwindigkeit typischerweise vor dem 2. Lebensjahr („Perzentilenknick“) [30]. In der Folge verläuft das Wachstum normal und parallel zur 5. Perzentile [78]. Das Knochenalter liegt bereits oft um mehr als ein Jahr hinter dem chronologischen Alter zurück und entspricht meist dem Längentalter, d.h. dem der Körperlänge des Kindes entsprechenden Durchschnittsalter. Betrachtet man die Geschlechtsentwicklung, so lässt sich feststellen, dass sie sich entsprechend der verzögert verlaufenden Reifung des Skeletts einige Jahre später einstellt und auch normal verläuft und abgeschlossen wird. Diese Kinder erreichen auch ihre Zielgröße, die gewöhnlich im Normbereich liegt [77].

Was die Geschlechterverteilung betrifft, ist man sich in der Literatur einig, dass dieses Problem öfter bei Jungen auftritt. Diese leiden besonders zu Beginn der Pubertät unter ihrer geringen Größe und unter den noch ausbleibenden ersten geschlechtsspezifischen Merkmalen. Bierich behauptete aber in seiner Studie, dass beide Geschlechter gleich häufig betroffen seien [7]. Als möglichen Grund führte er an, dass die sichtbaren Pubertätszeichen bei Jungen normalerweise 2 Jahre später auftreten als bei Mädchen. Aus diesem Grund sei jede weitere Ver-

zögerung auffälliger und besorgniserregender. Auch würden bei Jungen evtl. kleine Körpergrößen weniger akzeptiert [7].

Mehrere Studien (Bierich et al., Trygstad) zur GH-Gabe bei KEV zeigten unterschiedliche Ergebnisse, die tendenziell besser ausfielen, je mehr das Skeletalter verzögert und je stärker das gemessene Wachstumsdefizit war. Über etwaige Verbesserungen der Endgröße besteht noch keine Klarheit, bei einigen Studien zeigte sich jedoch auch eine Zunahme der Endgröße. Eine ausführliche Nutzen-Risiko-Abwägung sollte bei der Entscheidung auf jeden Fall erstellt werden [14; 32].

Als konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung wird hingegen ein verfrühter Pubertätseintritt bezeichnet, der differentialdiagnostisch von einer Pubertas præcox abzugrenzen ist. Das Knochenalter ist bei der konstitutionellen Entwicklungsbeschleunigung gewöhnlich akzeleriert. Das Wachstumspotential wird also früher ausgeschöpft. Die Endgröße bleibt aber auch hier unbeeinflusst. Unter Pubertas præcox hingegen versteht man das verfrühte Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen (bei Mädchen unter 8 Jahren, bei Jungen unter 9 Jahren). Bedenken, dass Mädchen mit leichter Pubertas præcox signifikant kleiner als ihre Altersgenossen sind, sind überholt. Die meisten erreichen eine Endgröße innerhalb der Norm [39].

1.2.5.2 Kleinwuchs

Nach der Definition von Ranke und Wollmann 1992 spricht man von Kleinwuchs, wenn sich die Größe eines Kindes bezogen auf Alter, Geschlecht und Ethnizität unterhalb der 3. Perzentile befindet. In $\frac{2}{3}$ der Fälle ist Kleinwuchs eine Normvariante, d.h. Ursachen können nicht gefunden werden. Deshalb handelt es sich immer um eine Ausschlussdiagnose [33]. Die Tabelle zeigt mögliche pathologische Ursachen eines Kleinwuchses:

Endokrin	Hypothalamisch-hypophysär, Hypothyreose, Nebennierenrindenerkrankungen, Pubertas präcox, Diabetes mellitus
Primordial	Intrauterin, familiär, genetische Syndrome (Turner-Syndrom, Prader-Willi-Labhart-Syndrom, Silver-Russel-Syndrom)
Nutritiv metabolisch	Mangel-, Fehlernährung, chron. Sauerstoffmangel, chron. Organ-, Stoffwechselerkrankungen, chron. Infekte
Osteopathien	Generalisierte Skelettdysplasie, rachitischer Formenkreis, Wirbelsäulenerkrankungen
Psychosozial	Deprivation

Tab. 2: Pathologische Ursachen von Kleinwuchs [33]

Für die Beschreibung dieser Wachstumsvariante existieren mehrere Termini. Als Arbeitsterminus wird der Begriff „idiopathischer“ Kleinwuchs verwendet. Idiopathisch kleinwüchsige Kinder sind bei der Geburt normal groß, Proportionen sind unauffällig und es lassen sich auch keine organischen Krankheiten oder hormonelle Störungen nachweisen. Die Wachstumskurve der Kinder verläuft unterhalb aber parallel zum Normbereich [37; 77].

Im Wachstumsablauf vermutet man eine Dezelerationsphase von Größe und Gewicht zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat [89]. Von „familiärem“ Kleinwuchs spricht man, wenn die Körpergröße zwar außerhalb des Normbereichs für die Population, aber innerhalb des familiären Zielbereichs liegt. Als einziges auffälliges Merkmal ist bei diesen Patienten die geringe Körpergröße zu beobachten. Knochenalter und Pubertätsbeginn sind dagegen im Normbereich und zeitgerecht [37]. Die folgende Tabelle zeigt noch einmal charakteristische Merkmale und ihre Ausprägungen bei idiopathischem Kleinwuchs und KEV.

Merkmale	Idiopathischer Kleinwuchs	kEV
Größe der Eltern	klein	durchschnittlich
Pubertät der Eltern	normaler Beginn	verzögert
Größe bei Geburt	normal	normal
Wachstum (0-2 Jahre)	normal	normal bis langsam
Wachstum (Pubertät)	normal	langsam
Knochenalter	normal	verzögert
Beginn der Pubertät	normal	verzögert
Pubertärer Wachstumsrate	unterer Normalbereich	vermindert
Erwachsenengröße	klein	normal

Tab. 3: Merkmale zur Unterscheidung von idiopathischem Kleinwuchs und kEV

1.2.5.3 Hochwuchs

Definitionsgemäß spricht man von Hochwuchs, wenn die Körpergröße die 97. Perzentile der Wachstumskurve für das entsprechende Alter überschreitet. Die verwandten Begriffe Großwuchs oder Gigantismus werden zum Teil nicht einheitlich verwendet. In den meisten Fällen stellt der Hochwuchs eine Normvariante der Körperhöhe dar. Differentialdiagnostisch müssen aber vor Diagnosestellung eines idiopathischen Hochwuchses pathologische Ursachen zunächst ausgeschlossen werden. Diese liegen allerdings nur in seltenen Fällen vor. Bei einer deutlichen Diskrepanz der Körperhöhe des Kindes zur Körperhöhe der Eltern und Geschwister oder auffälligem Wachstumsverlauf sind pathologische und syndromale Ursachen abzuklären (Tabelle 4). Diese fallen durch eine Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit einhergehend mit einem „Verlassen des Wachstumskanals“ auf [10].

Syndrome	Endokrine Störungen
Sotos-Syndrom	Adrenogenitales Syndrom
Weaver-Syndrom	Pubertas präcox
Marfan-Syndrom	Pseudopubertas präcox
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	Eosinophiles Adenom der Hypophyse
Homozystinurie	Hyperthyreose
Klinefelter-Syndrom	
XYY-Syndrom	

Tab. 4: Pathologische Ursachen von Hochwuchs [10]

Bezüglich Proportionen, Pubertätsbeginn und Wachstumsgeschwindigkeit verhält es sich beim idiopathischen Hochwuchs genauso wie beim oben genannten idiopathischen Minderwuchs, d.h. Proportionen sind unauffällig, es gibt keinen Nachweis von relevanten Erkrankungen. Die Wachstumskurve verläuft parallel zum Normbereich, aber darüber.

Eine Therapie ist in indizierten Einzelfällen möglich, wenn die errechnete Erwachsenengröße bei Jungen mehr als 202 cm, bei Mädchen mehr als 185 cm beträgt (Empfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Endokrinologie“). Die Entscheidung zur Therapie sollte nur nach reiflicher Überlegung und nach schriftlicher Zustimmung der Eltern oder der Betroffenen erfolgen. In einem ausführlichen Gespräch sollten zuvor die Wertigkeit der Endlängenprognose sowie die Wirkungen und Nebenwirkungen der hochdosierten Testosteron- oder Östrogentherapie erörtert werden [10; 76].

2. Patienten und Methoden

Aus dem Patientenkollektiv der Endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg wurden von November 1993 bis Juni 2005 insgesamt 175 Patienten ausgewählt, bei denen im Rahmen einer oder mehrerer Untersuchungen die prospektive Endgröße errechnet wurde. In die Studie aufgenommen wurden neben Patienten, die zum Erhebungsbeginn ihr Längenwachstum abgeschlossen hatten auch diejenigen Patienten, bei denen die geschätzte Endgröße noch nicht erreicht war. Die Daten der letzteren wurden gesondert ausgewertet.

2.1. Vorbereitung zur Patientenauswahl

Es wurde ein Anschreiben mit Informationen über die Studie und die Nachuntersuchung erstellt und dieses zusammen mit einem Antwortbogen, der Einverständniserklärung und einem frankierten Briefumschlag für die Rückantwort an alle Patienten verschickt. Neben einer Nachuntersuchung am Klinikum wurde den Studienteilnehmern auch die Möglichkeit gegeben, die notwendigen Daten (aktuelle Größe, Gewicht, Pubertätsbeginn und -verlauf) beim Hausarzt erheben zu lassen. Es wurden insgesamt 175 Patienten angeschrieben.

Von diesen 175 Probanden waren 18 unbekannt verzogen und es konnte kein Kontakt hergestellt werden. 6 Patienten lehnten eine Teilnahme aus unterschiedlichen Gründen ab. 50 Patienten erklärten sich durch das Anschreiben bereit, an der Studie teilzunehmen. Davon wollten 33 zur Nachuntersuchung ans Klinikum kommen, und 17 wählten die Möglichkeit, die erforderlichen Daten beim Hausarzt messen zu lassen. Durch nochmalige telefonische Kontaktaufnahme waren schließlich noch 52 Patienten bereit, ihre Daten selbst zu erheben und uns telefonisch mitzuteilen. Bei 3 Probanden, die zur Nachuntersuchung ans Klinikum kommen wollten, war keine Terminvereinbarung möglich. Auch 3 Patienten, die ihre Daten beim Hausarzt messen lassen wollten, schickten ihren Befund nicht und es war leider keine Kontaktaufnahme möglich.

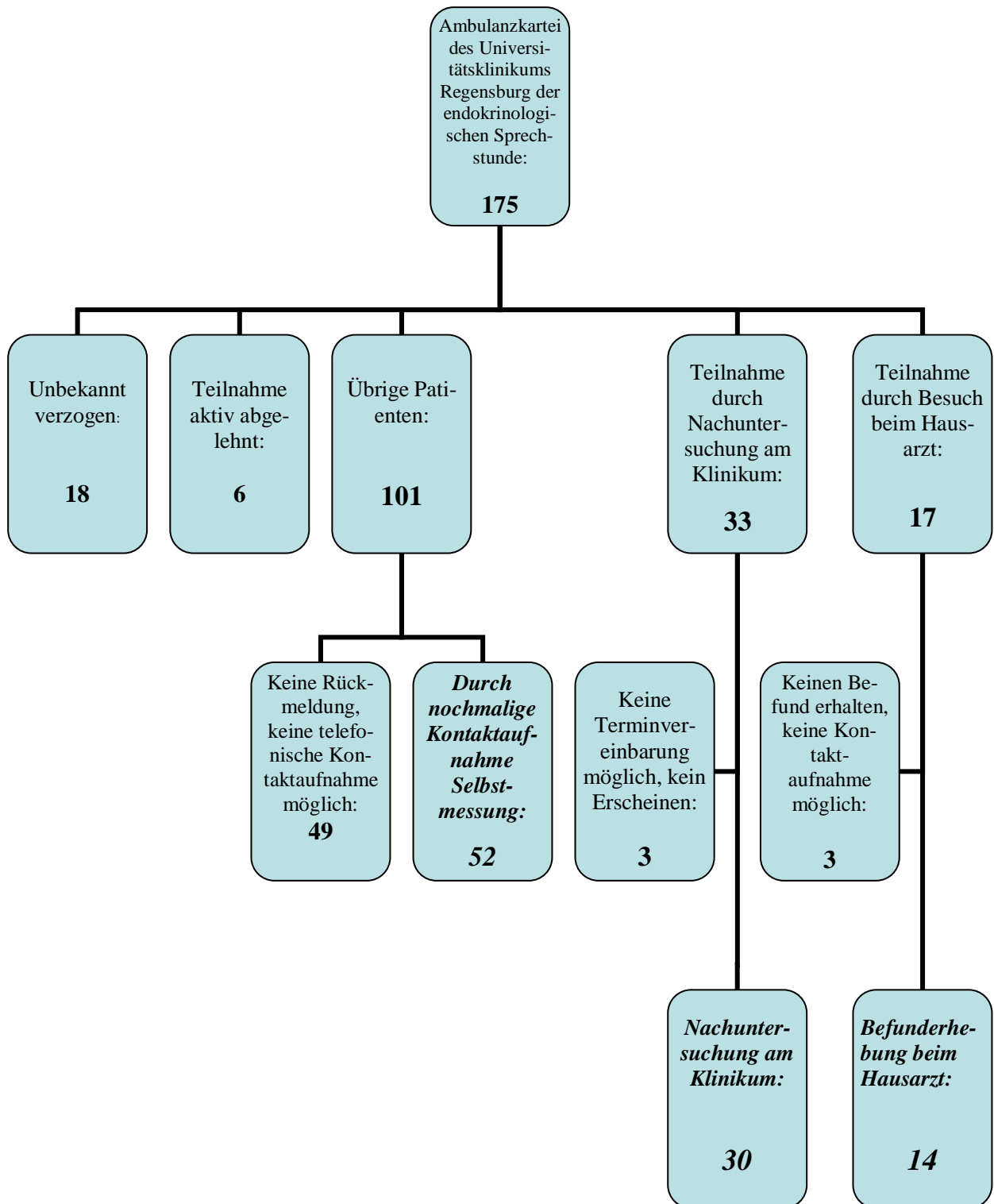


Abb. 2: Auswahl der angeschriebenen Patienten

Die kursiv gedruckten Felder zeigen nun die Patienten, deren Daten erfasst werden konnten. Es liegen also bei 96 Patienten die erforderlichen Informationen vor. Eine weitere Differenzierung erfolgte durch Ausschluss derjenigen, bei denen eine Erkrankung mit nachgewiesenem oder möglichem Einfluss auf das Wachstum vorlag. Außerdem wurden die bereits ausgewachsenen Studienteilnehmern und die sich noch im Wachstumsprozess befindenden Stu-

dienteilnehmer getrennt, weil die beiden Gruppen später unterschiedlichen Auswertungsmethoden unterzogen wurden. Die folgende Abbildung zeigt die weitere Aufteilung der nachuntersuchten Patienten:

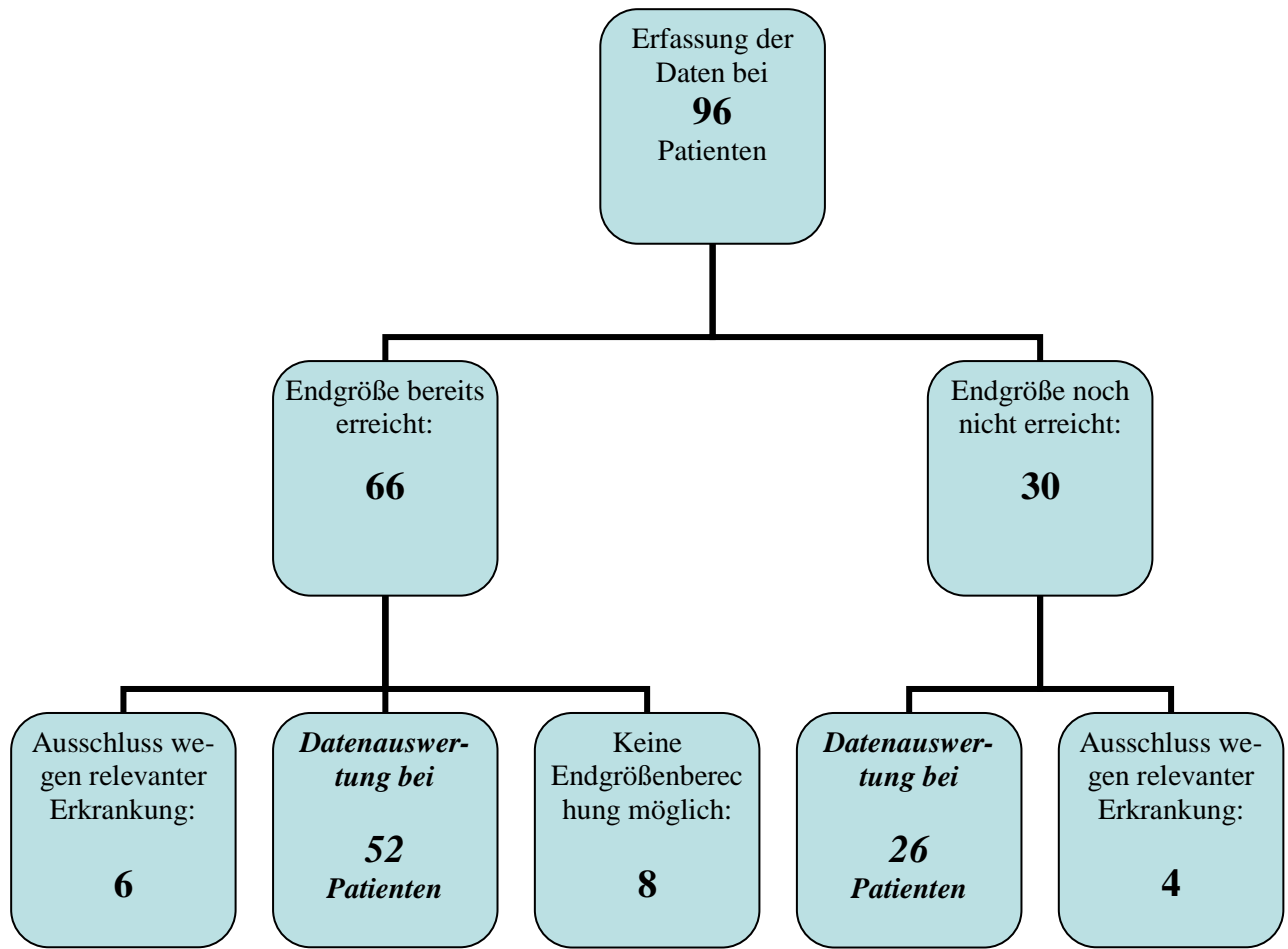


Abb. 3: Auswahl der nachuntersuchten Patienten

Insgesamt konnten also die Daten von 78 Patienten ausgewertet werden. 52 Patienten hatten ihre Endgröße bereits erreicht, die übrigen 26 Patienten befanden sich noch in der Wachstumsphase. Bei insgesamt 10 Patienten lag eine endokrinologisch relevante Erkrankung als Ausschlusskriterium vor. Bei 8 bereits ausgewachsenen Probanden lag wegen unterschiedlicher Gründe (z. B. bei adoptierten Kindern keine Kenntnis der Größe der leiblichen Eltern, Alter bei Berechnung schon zu fortgeschritten) keine Endgrößenberechnung vor, so dass diese Daten nicht in die Auswertung eingehen konnten.

2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- ❖ Hierunter fielen im Studienkollektiv Patienten mit folgenden Erkrankungen:
 - Wachstumshormonmangel
 - Hypergonadotroper Hypogonadismus mit Anorchie
 - Kraniopharyngeom mit gonadotroper und somatotroper Insuffizienz
 - Genotropintherapie bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung
 - Zustand nach wachstumshemmender Therapie
 - Zustand nach Pubertätsinduktion mit Testosteron

- ❖ Erkrankungen mit nicht gesichertem Einfluss auf das Wachstum (erkrankte Patienten wurden in die Studie eingeschlossen):
 - Hashimoto-Thyreoiditis (substituiert)
 - Verdacht auf SLE (Systemischer Lupus erythematoses)
 - Astrozytom ohne Beteiligung der somatotropen Achse
 - Diabetes mellitus Typ 1
 - Passagere latente Hypothyreose (substituiert)

2.3 Patientenauswahl

Es sollte sich also entweder um Patienten mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung/-beschleunigung, einem idiopathischen Hoch- bzw. Kleinwuchs oder um „gesunde“ Patienten im Sinne der Größenentwicklung handeln. Andere Erkrankungen, die das Wachstum in keiner Weise beeinflussen, wurden nicht weiter berücksichtigt.

Insgesamt waren in der Gruppe der bereits ausgewachsenen Probanden 9 Fälle mit KEV (8 Jungen, 1 Mädchen) und 2 Mädchen mit konstitutioneller Entwicklungsbeschleunigung. Idiopathischer Hochwuchs lag in dieser Gruppe bei 3 Probanden vor (1 Mädchen, 2 Jungen), wäh-

rend bei 8 Patienten ein idiopathischer Kleinwuchs diagnostiziert wurde (7 Jungen, 1 Mädchen). Die übrigen 29 Patienten zeigten diesbezüglich keinerlei Auffälligkeiten.

In der Gruppe der Probanden, die sich noch in der Wachstumsphase befanden, wurde bei 5 Jungen eine kEV festgestellt. Bei insgesamt 4 Kindern (1 Junge, 3 Mädchen) wurde ein idiopathischer Kleinwuchs diagnostiziert. Die übrigen 14 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten. Einige andere Sonderfälle sollen hier noch einzeln betrachtet werden:

Wachstumshormontherapie bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung:

Eine heute 17-jährige Patientin stellte sich im Jahr 1998 erstmals mit ihren Eltern zum Ausschluss eines Wachstumshormonmangels in der endokrinologischen Ambulanz vor. Sowohl Größe und Gewicht lagen damals unterhalb der 3. Perzentile, das Knochenalter war etwa um 3,5 Jahre retardiert. Es wurde ein Arginin-Insulin-Test mit Bestimmung von STH und IGF-I durchgeführt, der einen adäquaten Anstieg von STH nach Insulin, jedoch keinen adäquaten Anstieg nach Arginininfusion zeigte. Da gleichzeitig die im Rahmen des Tests bestimmten IGF-I Werte im Normbereich lagen, wurde ein Wachstumshormonmangel nahezu ausgeschlossen. Eine Therapie wurde zunächst nicht empfohlen. Die prospektive Endgröße wurde mit 164,5 cm (nach RWT) berechnet. 2000 wurde die Familie jedoch erneut mit der Frage nach einer Wachstumshormontherapie vorstellig, da die Tochter sehr darunter leide, die Kleinste und gleichzeitig die Älteste in ihrer Klasse zu sein. Sowohl Pubarche als auch Menarche hatten zu diesem Zeitpunkt noch nicht stattgefunden. In Anbetracht der psychischen Belastungssituation wurde damals eine Wachstumshormontherapie über ein Jahr empfohlen, und seitdem auch engmaschig kontrolliert. Ein Jahr und 8 Monate später konnte bei Therapiekontrolle noch kein Wachstumsschub festgestellt werden. Daraufhin wurde eine Fortführung der Therapie mit Dosissteigerung empfohlen, die dann mit einem deutlichen Längenwachstum einherging. Auch hinsichtlich der Pubertätsentwicklung war eine diskrete Progression festzustellen.

Grundsätzlich sollte die Indikation einer Wachstumshormontherapie bei nicht nachgewiesenem Hormonmangel sehr ausführlich abgewogen werden. In einer kleinen Studie von McCaughey et al., wurden Mädchen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, die noch nicht in der Pubertät waren, mit Wachstumshormon in einer moderaten pubertären Dosis behandelt. In der behandelten Gruppe wurde eine signifikante Zunahme der Standardabweichung festgestellt, mit einem Größengewinn von 7,6 cm. Allerdings liegen noch keine Lang-

zeitstudien über diese Therapiemöglichkeit vor. Die beschriebene Patientin wurde von der Studie ausgeschlossen, ihre Ergebnisse werden getrennt aufgeführt (siehe Diskussion: Individualdaten Fall 2).

Wachstum und Diabetes mellitus Typ 1:

Bereits mit 2 Jahren wurde bei der heute 19-jährigen Patientin die Diagnose Diabetes gestellt. Aufgrund stark schwankender Blutzuckerwerte wurden seit 2000 engmaschige Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen einer Nachuntersuchung wurden auch das Knochenalter und die voraussichtliche Endgröße bestimmt. Bei einem chronologischen Alter von 12 Jahren lag das Knochenalter bei 13,5 Jahren (akzeleriert). Die zu erwartende Endgröße betrug nach RWT 168 cm. Heute ist die Patientin jedoch 182 cm groß (größte Abweichung in der Studie). Inwiefern diese große Differenz auf ihre Erkrankung zurückzuführen ist, lässt sich nur sehr schwer sagen und soll später noch diskutiert werden (siehe Diskussion: Individualdaten Fall 3).

Beinverlängerung bei kongenitaler Störung der Knochen- oder Knorpelbildung:

Mit 11 Jahren wurde die heute 20-jährige Patientin erstmals vorstellig, da die Körpergröße damals unterhalb der 3. Perzentile lag. Nach Ausschluss eines Wachstumshormonmangels und eines Turner-Syndroms wurde aufgrund eines auffälligen disproportionierten Minderwuchses, einer etwas auffälligen Fazies und anamnestisch angegebenen Säbelscheidentibiae der Verdacht auf eine kongenitale Knochen- und Knorpelstörung gestellt, die mit Minderwuchs einhergeht. Die zu erwartende Endgröße wurde mit 153 cm berechnet. Nachdem genau diese Größe erreicht wurde, erfolgte auf Wunsch der Patientin 2003 eine Beinverlängerung um 3 cm, so dass die heutige Endgröße nun 156 cm beträgt.

Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom:

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um ein komplexes, autosomal-rezessiv vererbliches Fehlbildungssyndrom mit postaxialer Polydaktylie, Adipositas, Hypogonadismus, Retinopathia pigmentosa, Nierenfunktionsstörungen, Hypertonie, geistiger Behinderung und Minderwuchs. Bei einem heute 21-jährigen Patienten der Studie ist diese Erkrankung bekannt. Er wurde 2000 zur Abklärung eines vermuteten Kleinwuchses und Hypogonadismus im Rahmen der Krankheit vorstellig. Das Knochenalter wurde auf 14 Jahre eingestuft, die zu erwartende Endgröße nach RWT mit 174,1 cm berechnet. Da das chronologische Alter damals 15,6 Jahre betrug, lag zusätzlich eine Entwicklungsverzögerung vor. Von einer hormo-

nellen

Behandlung

sowohl mit Wachstumshormon als auch mit Testosteron (zur Behandlung des Hypogonadismus) wurde abgesehen, da aufgrund der noch nicht eingetretenen Pubertät und der zu erwartenden Endgröße ein weiteres Wachstum zu erwarten war. Eine Testosteronsubstitution hätte dieses Längenwachstum behindert. Bei weiteren Verlaufskontrollen ließ sich ein regelrechter Entwicklungsverlauf feststellen und bei fehlender psychischer Belastung durch seine geringe Körpergröße war eine Induktion für eine Hormontherapie nicht nötig. 2003 war eine nahezu abgeschlossene Pubertätsentwicklung zu beobachten. Der nun 18-jährige Patient war 175,5 cm groß, heute misst der Patient 176,5 cm.

Pilozytisches Astrozytom I°:

Der betroffene Patient befindet sich in der Gruppe der Probanden, die noch im Wachstumsprozess sind. 1997 wurde bei ihm ein pilozytisches Astrozytom festgestellt, das radiochirurgisch behandelt wurde. Zur Durchführung eines kombinierten Hypophysentest wurde er in der Endokrिनologischen Ambulanz vorgestellt. Hier zeigte sich erfreulicherweise keinerlei Funktionsstörung der Hypophyse und im Rahmen der Perzentilenbestimmung zeigten sich völlig normale Werte. Das Knochenalter lag bei 6 Jahren, nach RWT wurde eine Endgröße von 179 cm berechnet. Bei weiteren regelmäßigen Verlaufskontrollen konnte weiterhin eine normale Hypophysenfunktion bei dem heute 14-jährigen festgestellt werden, und der pubertäre Wachstumsschub war bei klinisch beginnender Pubertät zu erkennen. 2005 wurde eine erneute Endgrößenberechnung durchgeführt und diese nach RWT mit 180,7 cm berechnet.

2.4 Datenerhebung

Nach dieser Vorauswahl konnten mit Hilfe einer Liste des Instituts für Röntgendiagnostik der Universität Regensburg bei fast allen Patienten die nötigen Daten erfasst werden. Außerdem wurden über das SAP-System des Klinikums die notwendigen Arztbriefe beschafft. Bei 12 Patienten lag kein medizinisches Dokument über eine Untersuchung vor. Insgesamt wurden folgende Daten gesammelt:

- Röntgenologischer Befund des Knochenalters
- chronologisches Alter
- Datum der Untersuchung
- Größe und Gewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

- Körpergröße der Eltern (soweit vorhanden)
- Verdachtsdiagnose (soweit vorhanden)
- Berechnung der Endgröße nach RWT und/oder nach BP (soweit erforderliche Daten vorhanden)

Folgende Daten wurden nun aus dieser Liste und/oder aus den einzelnen Arztbriefen übernommen:

Eltern:

Größe (zur Berechnung der Endgröße nach RWT)

Wachstumsdaten:

- Geburtsdatum
- Datum der Untersuchung
- Chronologisches Alter
- Knochenalter
- Größe und Gewicht
- Perzentilenlage von Größe und Gewicht
- Eventuelle Verlaufskontrollen von Größe und Gewicht

Prospektive Endgröße:

Prognostizierte Endgröße nach RWT und/oder BP (soweit vorhanden)

Erkrankungen und Normvarianten:

Kindheit, chronische Erkrankungen, Allergien, Familienanamnese

Laborwerte:

- STH-Spiegel zum Zeitpunkt der Untersuchung (soweit vorhanden)
- IGF-1-Spiegel zum Zeitpunkt der Untersuchung (soweit vorhanden)
- SHBG (sexualhormonbindendes Globulin) zum Zeitpunkt der Untersuchung (soweit vorhanden)

Funktionstests zum Ausschluss hypophysärer Insuffizienz:

- körperlicher Belastungstest: physiologische Stimulation der GH-Sekretion durch körperliche Belastung
- Arginin-Hydrochlorid-Test: Steigerung der GH-Sekretion durch Arginin-Infusion
- Insulin-Hypoglykämie-Test: Steigerung der GH-Sekretion durch Hypoglykämie

Pubertät:

Zeitpunkt der Menarche bzw. der ersten Rasur (zur Abschätzung von Pubertätsbeginn und -verlauf)

Prospektive Endgröße:

Berechnung der voraussichtlichen Endgröße nach den Formeln von RWT und/oder BP

2.5 Methoden

2.5.1 Bestimmung des Knochenalters

Das Knochenalter der Studienpatienten wurde im Rahmen der röntgenologischen Aufnahme der rechten oder linken Hand (dorsovolar) von dem verantwortlichen Radiologen bestimmt. Dabei wurde der „Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter“ von Thiemann/Nitz (Thiemeverlag 1991) verwendet. Es hat sich eingebürgert, zur Bestimmung der Knochenreife in erster Linie die Aufnahme der linken Hand zu verwenden. Die Entwicklung der Knochen beider Hände verläuft in der Regel gleich, Seitendifferenzen sind nur in 3 % der Fälle beobachtet worden. Die Ursachen hierfür sind aber noch nicht ausreichend geklärt [86].

Zur Festlegung des Knochenalters wurde nun die Aufnahme der linken Hand eines Kindes mit der Abbildung einer normalen Hand des gleichen Alters und Geschlechts verglichen. Auch die Abbildungen der benachbarten Altersstufen wurden mit in Betracht gezogen, um so die Hand-Abbildung zu finden, bei der die geringsten Differenzen zur Handaufnahme des Probanden bestehen. Dabei ist nicht nur die Größe der Hand und der einzelnen Knochen, sondern auch das Vorhandensein von Reifezeichen der einzelnen Knochen bedeutsam. Hier ist vor allem die Beurteilung des Knochenkerns wichtig. Zunächst als winziger, unscharf begrenzter Schatten gewinnt er allmählich an Größe und erhält scharfe Konturen bei meist run-

der Form. Später wird die Form eher oval oder länglich, bis der Kern durch den Einfluss von benachbarten Knochen an bestimmten Stellen abflacht. Bei weiterem Wachstum entstehen Gelenkflächen, deren dorsale und volare Kanten zu Doppelkonturierungen führen. Auch die allmähliche Ausbildung von Knochenvorsprüngen (z.B. Processus styloideus ulnae oder Hamulus ossis hamati), die zunächst nur leicht angedeutet und später kräftig markiert sind, wird zur Beurteilung herangezogen. Diese Reifungsstufen verlaufen meistens mit großer Regelmäßigkeit [86]. Folgende Tabelle zeigt den normalen zeitlichen Ablauf des Auftretens der Knochenkerne der Handwurzelknochen getrennt nach Geschlechtern:

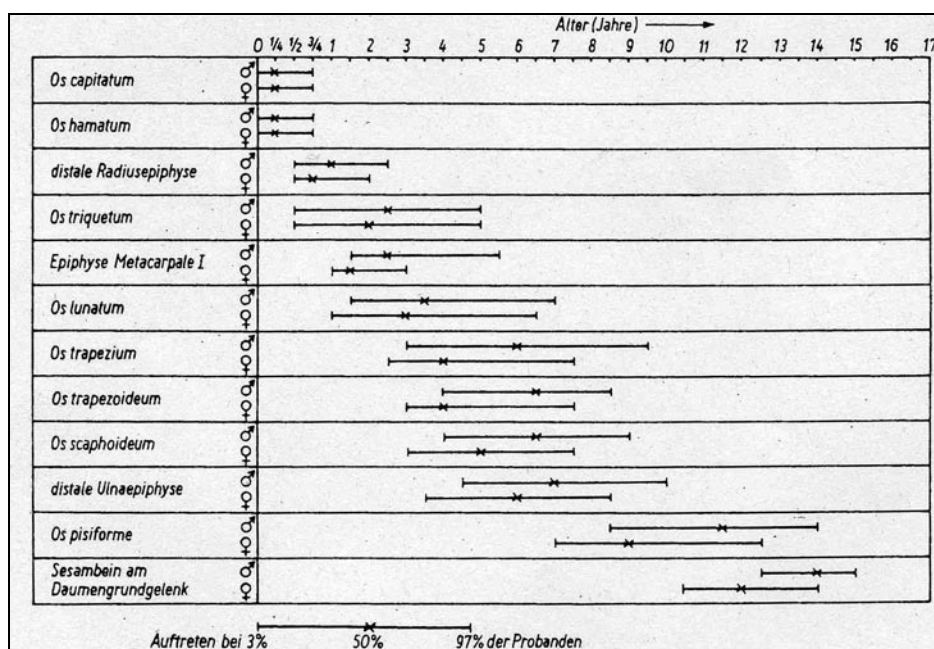


Abb. 4: Auftreten der Knochenkerne der Handwurzel getrennt nach Geschlechtern [86]

2.5.2 Berechnung der prospektiven Endgröße

Nach Bestimmung des Knochenalters wurden die Berechnungen der prospektiven Endgröße vom verantwortlichen Radiologen im Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt und in einer Ergebnisliste dokumentiert. Es wurde, wenn möglich die Methode nach RWT angewandt. Wenn allerdings die Kriterien zur Anwendung nicht erfüllt waren (siehe unten), griff man auf die etwas ältere und verbreiterte Methode nach BP zurück. Da man die voraussichtliche Endgröße nur bei wenigen Patienten nach beiden Methoden berechnet hatte, wurde dies nachträglich noch ergänzt, so dass später auch ein direkter Vergleich beider Methoden möglich war.

2.5.2.1 Berechnung nach Roche, Wainer & Thissen

Diese Methode wurde 1975 anhand von Daten gesunder, weißer amerikanischer Kinder aus Ohio am Fels Research Institute entwickelt. Sie berechnet die Endgröße zum Zeitpunkt des 18. Lebensjahres, da das Wachstum danach nur noch sehr gering ist. Um das Wachstum in den folgenden Jahren noch zu berücksichtigen, sollten bei Jungen nach Erreichen des 18. Lebensjahres zum errechneten Wert noch 0,8 cm, bei Mädchen noch 0,6 cm addiert werden. Ursprünglich wurden etwa 78 Variablen in der Longitudinalstudie gemessen, wovon nur 4 in die Formel eingingen. Statt der Körpergröße wird hier die Körperlänge verwendet, da sie in jedem Alter gemessen werden kann. Da nach dem 3. Lebensjahr die Körperlänge jedoch normalerweise nicht mehr gemessen wird, kann als Korrekturfaktor 1,25 cm zur Körpergröße addiert werden [72].

Erforderliche Zahlenwerte für die Berechnung sind:

RL = Körperlänge, im Liegen gemessen, in cm. Ist nur die im Stehen gemessene Körperlänge bekannt, werden ihr 1,25 cm hinzugezählt.

W = Gewicht (Masse) des Probanden (in kg)

MPS = mittlere Körpergröße der Eltern (Größe des Vaters + Größe der Mutter, dividiert durch 2)

SA = Skeletalter, bestimmt nach dem Atlas von Thiemann & Nitz

Alle diese Werte müssen mit Koeffizienten (β_{RL} , β_W , β_{MPS} , β_{SA}) multipliziert werden, die verschiedenen Tabellen zu entnehmen sind.

β_0 = Koeffizient der Regressionsgleichung

β_{RL} = Regressionskoeffizient assoziiert mit aktueller Körpergröße

β_W = Regressionskoeffizient assoziiert mit aktuellem Gewicht

β_{MPS} = Regressionskoeffizient der mittleren Körpergröße der Eltern

β_{SA} = Regressionskoeffizient assoziiert mit dem Knochenalter

Diese Koeffizienten sind vom genauen Alter des Patienten (in Jahren und Monaten) abhängig [86].

Die vollständige Formel lautet nun:

$$\text{Endgröße} = \beta_0 + (\text{Körperlänge} \cdot \beta_{\text{RL}}) + (\text{Gewicht} \cdot \beta_{\text{W}}) + (\text{MPS} \cdot \beta_{\text{MPS}}) + (\text{SA} \cdot \beta_{\text{SA}})$$

Die Methode nach Roche, Wainer & Thissen kann schon nach Abschluss des ersten Lebensjahres angewandt werden. Koeffizienten zur Berechnung liegen bei Jungen bis zu einem Alter von 16,0 Jahren vor. Bei Mädchen ist eine Berechnung nur bis zu einem kalendarischen Alter von 14,0 Jahren möglich [72].

Es gibt allerdings keine Koeffizienten für das chronologische Alter und auch die Tatsache, ob die Menstruation eingetreten ist oder nicht, bleibt unberücksichtigt. Die Fehlerquellen beschränken sich auf die falsche Bestimmung des Skeletalters, der Auswahl einer falschen Tabelle (Jungen, Mädchen) und Ablese- bzw. Rechenfehler. Ohne Taschenrechner ist diese Methode nicht sinnvoll durchführbar [58].

2.5.2.2 Berechnung nach Bayley & Pinneau

Dieses auch heute noch weltweit wegen seiner Einfachheit und Zuverlässigkeit am häufigsten angewandte Verfahren geht auf die erstmals 1946 von Nancy Bayley veröffentlichten Tabellen zurück, mit denen man ausgehend vom Geschlecht, der aktuellen Körpergröße und dem Skeletalter die Endgröße von Kindern vorausberechnen konnte [5].

Bayley & Pinneau entwickelten ihre Methode 1952 anhand von Daten gesunder und normal entwickelter Kinder. Sie erstellten Tabellen, aus denen zu entnehmen ist, wie viel Prozent der Erwachsenengröße der Proband zum Zeitpunkt der Messung bereits erreicht hat. Dabei wird bezüglich der Knochenreifung eine Unterscheidung in retardiert, normal oder akzeleriert vorgenommen. Die Einteilung erfolgt nach Bildung der Differenz des chronologischen Alters vom Knochenalter. Ist das chronologische Alter um weniger als ein Jahr vom Knochenalter entfernt, gilt die Knochenreifung als normal, bei Abweichung von mehr als einem Jahr als retardiert (> -1 Jahr) bzw. akzeleriert ($> +1$ Jahr) [5; 86].

Durch Multiplikation der derzeitigen Größe des Probanden mit 100 und Division durch die aus der Tabelle abgelesene Prozentzahl erhält man die zu erwartende Endgröße.

Erforderliche Zahlenwerte für die Berechnung sind also:

- Aktuelle Körpergröße
- Chronologisches Alter
- Knochenalter
- Tabellenwert in % (Beurteilung der Knochenreifung)

Die vollständige Formel lautet dann:

$$\text{Endgröße} = \text{Körpergröße} \cdot 100 / \text{Tabellenwert in \%}$$

Diese Methode ist für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einem Knochenalter zwischen 6 und 18 Jahren geeignet. Für Jungen mit einem Knochenalter zwischen 6 und 7 lässt sich die Endgröße nur bei retardierter Knochenreifung errechnen. Für eine normale oder akzelerierte Knochenreifung hingegen liegen keine Prozentzahlen zur Berechnung vor. Mit einem Knochenalter zwischen 7 und 13,3 Jahren kann die Endgröße unabhängig von der Knochenreifung bestimmt werden. Anders verhält es sich ab einem Knochenalter von 13,3 Jahren bei Jungen. Hier kann die Endgröße nur noch bei normaler oder akzelerierter Knochenreifung bestimmt werden, liegt hingegen eine retardierte Knochenreifung vor, ist eine Berechnung ab diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Für eine akzelerierte Knochenreifung liegt die Berechnungsgrenze bei einem Knochenalter von 17 Jahren. Bei normaler Knochenreifung kann die Endgröße bis zu einem Knochenalter von 18 bestimmt werden. Bei Mädchen ist im Bereich des Knochenalters von 6 bis 7 Jahren keine Berechnung möglich, wenn die Knochenreifung akzeleriert ist. Bei einer retardierten oder normalen Knochenreifung hingegen liegen Prozentzahlen für die Berechnung vor. Bis zu einem Knochenalter von 17 kann bei Mädchen nun unabhängig von Retardierung, Akzeleration oder Normalverlauf der Knochenreifung die Endgröße bestimmt werden. Ab 17 Jahren ist bei akzelerierter oder retardierter Knochenreifung keine Endgrößenberechnung mehr möglich, bei normaler Knochenreifung ist mit 18 Jahren die Endgröße erreicht [86].

2.5.3 Nachuntersuchung:

Die Nachuntersuchung bestand in:

- Dem Messen der erreichten Endgröße
- Dem Bestimmen des Gewichts
- Dem Erfragen der Größe der Eltern (soweit noch nicht vorhanden)
- Dem Erheben von Eigen- und Familienanamnese

Die Messungen am Klinikum Regensburg wurden zwischen August und Oktober 2006 durchgeführt. Alle Patienten mit normalem Wachstumsverlauf oder Normvarianten wurden nachuntersucht. Bei Patienten mit bekannter endokrinologischer Erkrankung wurde die Studienuntersuchung im Rahmen einer Verlaufskontrolle von den verantwortlichen Ärzten der Endokrinologischen Ambulanz durchgeführt. Dabei wurde ein Fragebogen (getrennt nach Geschlechtern) erstellt, um alle erforderlichen Daten zu dokumentieren.

Fragebogen Jungen	Fragebogen Mädchen
Name, Vorname: _____	Name, Vorname: _____
Geburtsdatum: _____	Geburtsdatum: _____
Jetzige Größe: _____	Jetzige Größe: _____
Jetziges Gewicht: _____	Jetziges Gewicht: _____
Zeitpunkt der ersten Rasur: _____	Zeitpunkt der Menarche: _____
Ursächliche Erkrankung: _____	Ursächliche Erkrankung: _____
Andere Erkrankungen: _____	Andere Erkrankungen: _____
Größe Mutter: _____	Größe Mutter: _____
Größe Vater: _____	Größe Vater: _____
Endgröße bereits erreicht: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Endgröße bereits erreicht: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Daten erhoben am: _____	Daten erhoben am: _____
Erhebung am Klinikum: <input type="checkbox"/> Erhebung per Telefon: <input type="checkbox"/> Erhebung per Email: <input type="checkbox"/> Erhebung beim Hausarzt: <input type="checkbox"/>	Erhebung am Klinikum: <input type="checkbox"/> Erhebung per Telefon: <input type="checkbox"/> Erhebung per Email: <input type="checkbox"/> Erhebung beim Hausarzt: <input type="checkbox"/>

Abb. 5: Fragebögen getrennt nach Geschlechtern

2.5.3.1 Messung der Körpergröße

Alle Messungen am Klinikum Regensburg wurden mit dem gleichen Gerät der Firma Seca durchgeführt, mit dem sich sowohl Größe als auch Gewicht messen lassen. Bei der Durchführung wurde darauf geachtet, dass beide Füße vollständig und gleichmäßig auf der Plattform standen. Außerdem wurde der Kopf gerade ausgerichtet.

Bei den Eigenmessungen, die die Patienten zuhause vornahmen, wurde ebenfalls auf die Messbedingungen hingewiesen. Außerdem wurde betont, dass eine genaue Bestimmung der Körperlänge sehr entscheidend sei und deshalb mit größter Sorgfalt durchgeführt werden müsse.

2.5.3.2 Bestimmung des Körpergewichts

Auch das Gewicht wurde mit dem Gerät der Firma Seca bestimmt. Da die Untersuchungen immer erst nachmittags stattfinden konnten, waren die Patienten nicht nüchtern. Alle Probanden wurden leicht bekleidet und ohne Schuhe gewogen.

2.5.3.3 Anamnese

Um die Entwicklung des Patienten zu beurteilen, wurden neben früheren schweren Erkrankungen auch Verlauf von Kindheit und Pubertät abgefragt. Bei Jungen wurde der Zeitpunkt der ersten Rasur, bei Mädchen das Auftreten der Menarche erfasst, um den Pubertätsbeginn und Verlauf abzuschätzen. Dies diente neben der Erhebung des subjektiven Wachstumsverlaufs der Beurteilung, ob bei einem Studienteilnehmer die Endgröße bereits erreicht war oder ob er sich noch im Wachstumsprozess befand. In der Familienanamnese wurde neben der Körpergröße und dem Pubertätsverlauf der leiblichen Eltern auch die genannten Parameter der Geschwister (falls vorhanden) erfragt.

2.5.4 Statistische Methoden

Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte auf einem Computer mit Windows XP. Die Datenaufbereitung sowie die Erstellung der jeweiligen Grafiken erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm MS EXCEL und dem Statistikprogramm SPSS. Zur reinen Textverarbeitung wurde MS WORD verwendet. Es wurden folgende Daten jeweils mit Standardabweichung und Medianwert berechnet:

- Mittelabweichung (tatsächliche vs. errechnete Endgröße): durchschnittliche absolute Abweichung der berechneten Endgröße von der tatsächlichen Endgröße und ihrem Mittelwert; in cm, auf 2 Dezimalstellen gerundet
- Mittelabweichung in Prozent (tatsächliche vs. errechnete Endgröße): auf 2 Dezimalstellen gerundet
- Minimum: auf 2 Dezimalstellen gerundet
- Maximum: auf 2 Dezimalstellen gerundet
- Alter bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung: auf eine Dezimalstelle gerundet
- Mittleres Alter bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung: auf eine Dezimalstelle gerundet
- Medianwert des Alters bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung: auf 2 Dezimalstellen gerundet
- Relativer Fehler: durchschnittliche Abweichung der vorhergesagten Endgröße von der tatsächlichen Endgröße
 - Positiver relativer Fehler: Methode überschätzt im Mittel
 - Negativer relativer Fehler: Methode unterschätzt im Mittel

Damit sich Über- und Unterschätzungen nicht ausgleichen, wurde auch der absolute Fehler berechnet.

- Absoluter Fehler: berechnet wie relativer Fehler, nur wird der Betrag der Differenzen von vorhergesagter und tatsächlicher Endgröße verwendet (Maß für die tatsächliche Abweichung ohne Berücksichtigung der Richtung der Abweichung)
- Korrelationskoeffizient (Pearson): Abhängigkeitsmaßzahl für einen linearen Zusammenhang zweier beliebiger Merkmale
 - Korrelationskoeffizient von +1: gerade positiver Steigung
 - Korrelationskoeffizient von -1: gerade negativer Steigung
 - Korrelationskoeffizient von 0: keine oder nichtlineare Korrelation

Korrelation	Bedeutung
0,0-0,39	Niedrig
0,4-0,79	Mäßig
0,8-1,0	Hoch

Tab. 5: Bedeutung des Korrelationskoeffizienten

Aus hoher Korrelation kann keine Kausalität abgeleitet werden. Besondere Vorsicht ist bei kleinen Stichproben gegeben.

- T- Test:

In der vorliegenden Arbeit wurde der T- Test nach Student verwendet. Dieser ist nützlich, wenn geprüft werden soll, ob zwei Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Eine Normalverteilung der Variablen gilt als Voraussetzung. Als Entscheidungskriterium für die Verwerfung der Nullhypothese dient die Teststatistik. Als Realisation der Teststatistik errechnet sich die Prüfgröße t . Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art, d.h. die Nullhypothese trotz Richtigkeit zu verwerfen, wird mit $p = 0,05$, also mit 5 % gewählt. Die Nullhypothese kann verworfen werden, wenn die Prüfgröße t größer ist als das in einer Tabelle der t_f -Verteilung unter der Anzahl der Freiheitsgrade und der gewählten Wahrscheinlichkeit p abgelesene Quantil $t_{f,0,95}$. Ist die errechnete Prüfgröße t kleiner als das Quantil, kann die Nullhypothese nicht verworfen werden. Auf dem Signifikanzniveau $p = 0,05$ kann dann die Hypothese, dass in den zu den Stichproben gehörenden Grundgesamtheiten die Erwartungswerte der Körpergrößen gleich sind, nicht verworfen werden. Aus dieser Tatsache darf allerdings nicht umgekehrt auf die Richtigkeit der Hypothese geschlossen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Primärdaten

3.1.1 Geschlechterverteilung und medianes Alter

Insgesamt wurden die Daten von 78 Studienteilnehmern ausgewertet. Davon hatten 52 Probanden ihre Endgröße bereits erreicht, 26 befanden sich noch in der Wachstumsphase. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Studienteilnehmern war in der Gruppe der ausgewachsenen Probanden mit 16 Mädchen bzw. 30,77 % und 36 Jungen bzw. 69,23 % stark zugunsten der Jungen verschoben. In der Gruppe der sich noch im Wachstum befindlichen Studienteilnehmer zeigte sich eine Verteilung von 9 Mädchen bzw. 34,62 % und 17 Jungen bzw. 65,38 %. Der Medianwert des Alters bei Erstvorstellung in der endokrinologischen Ambulanz betrug in der ersten Gruppe 14,25 Jahre (8 - 17,3 Jahre). Bei der Nachuntersuchung betrug das mediane Alter 20,7 Jahre (16,85 - 26,75 Jahre). In der zweiten Gruppe waren die Probanden bei Erstvorstellung im Median 11,4 Jahre alt (5,56 -15,66 Jahre), bei der Nachuntersuchung betrug das mediane Alter 14,5 Jahre (9,8 - 17,1 Jahre).

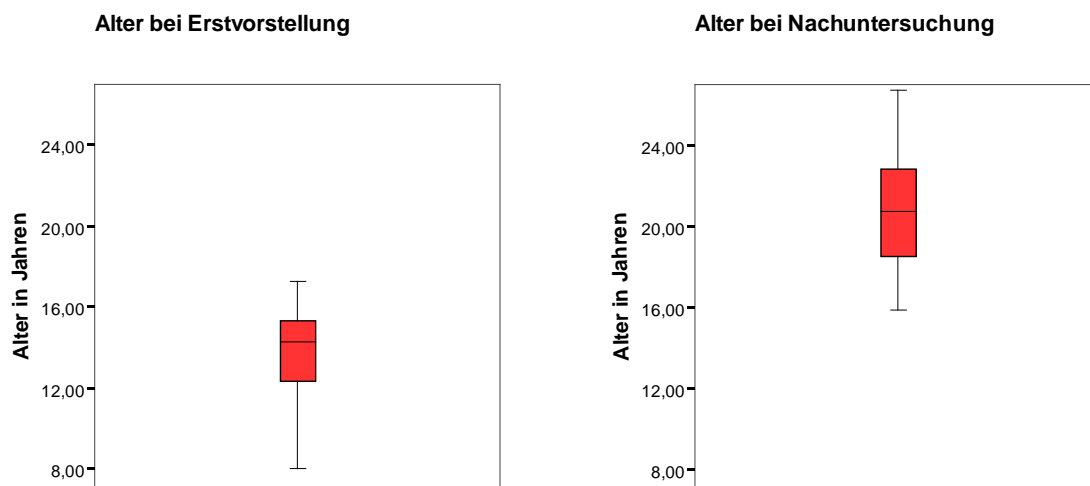


Abb. 6: Gruppe 1: Alter bei Schätzung und bei Nachuntersuchung

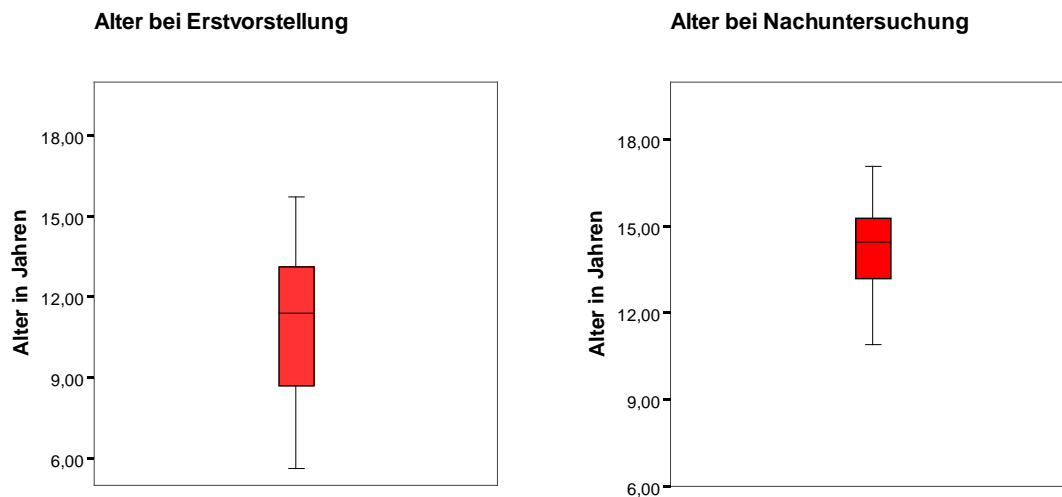


Abb. 7: Gruppe 2: Alter bei Schätzung und bei Nachuntersuchung

3.1.2 Häufigkeitsverteilung der Normvarianten

Das Auftreten einer KEV war mit 92,31 % sehr viel häufiger bei Jungen als bei Mädchen (7,29 %). Auch die Diagnose eines idiopathischen Kleinwuchses wurde bei Jungen häufiger gestellt als bei Mädchen (69,23 % vs. 30,77 %). Die Normvariante „Hochwuchs“ trat bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf.

3.2 Medianwert und Perzentilenlage der Körpergröße

3.2.1 Gruppe 1 (Endgröße bereits erreicht)

Die mediane Größe bei Erstvorstellung betrug 160 cm (123,5 - 194 cm). Bei Nachuntersuchung war dieser Wert 174,25 cm (152 - 203 cm). Die Verteilung der Körpergrößen entspricht am ehesten einer Normalverteilung.

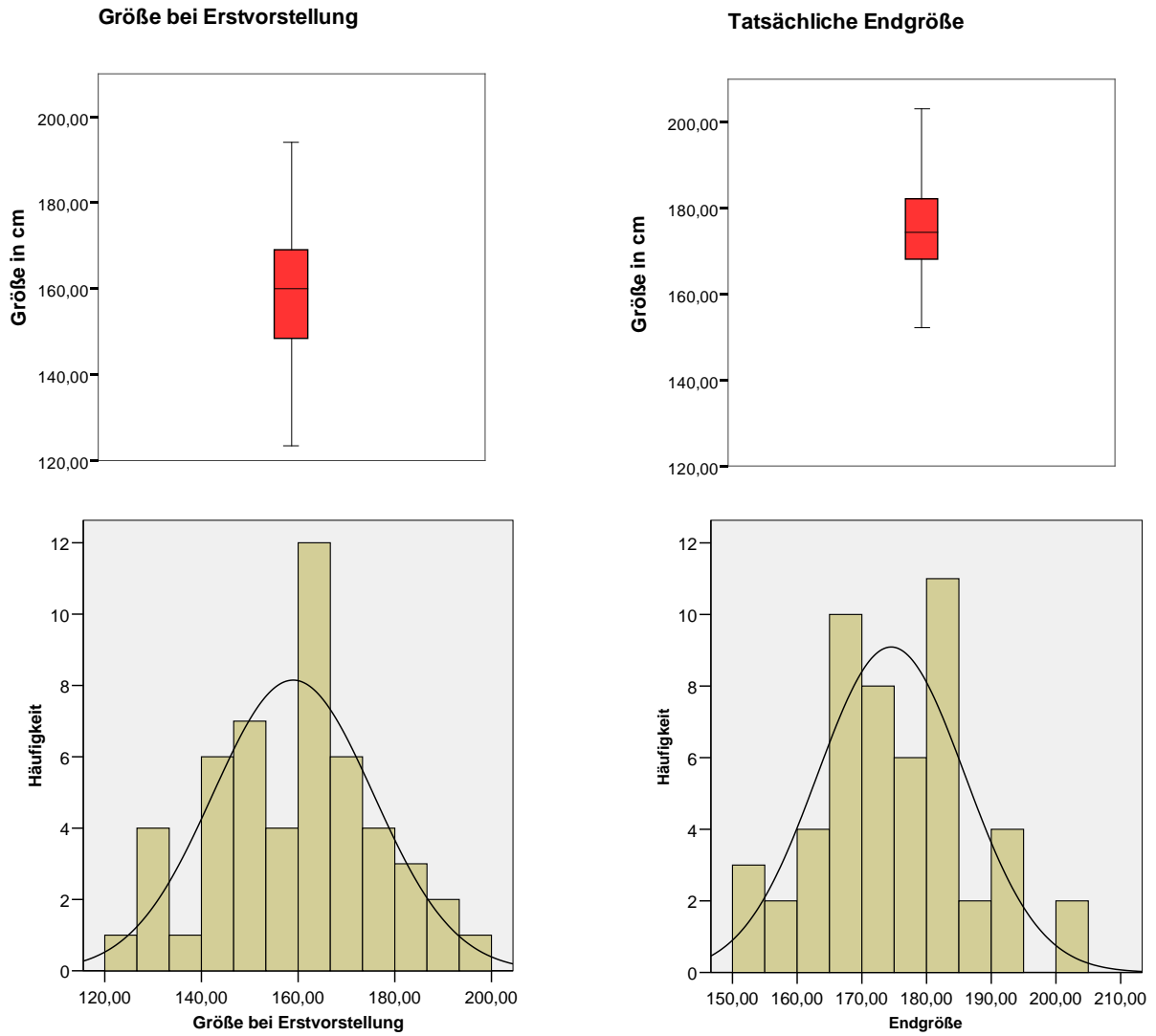


Abb. 8: Gruppe 1: Größe bei Erstvorstellung und tatsächliche Endgröße, Verteilungshistogramm

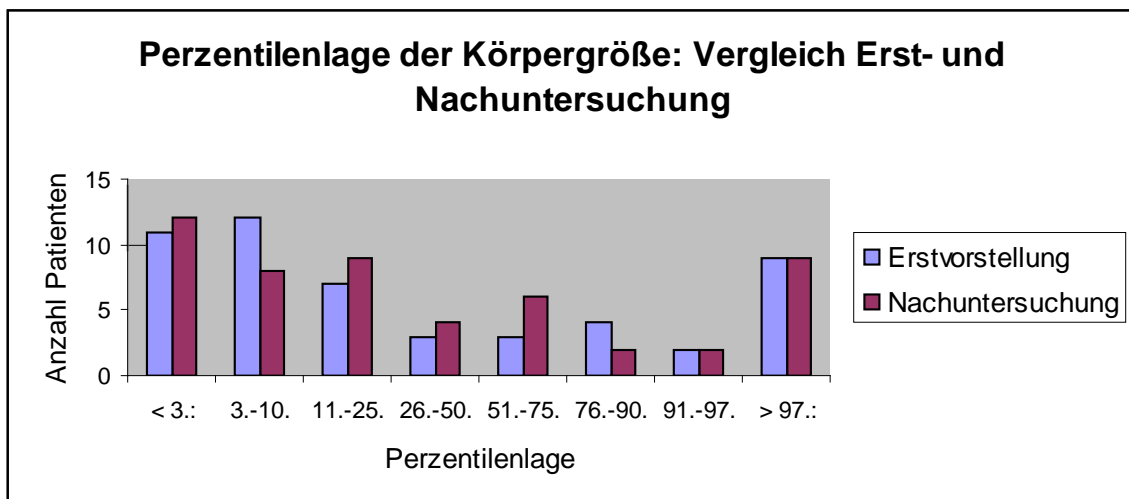


Abb. 9: Perzentilenlage der Körpergröße: Vergleich bei Erst- und Nachuntersuchung (Gruppe 1)

Bezüglich der Perzentilenlage konnten keine eindeutigen Änderungstendenzen im Vergleich von Erst- und Nachuntersuchung festgestellt werden. Auffällig ist allerdings die hohe Patientenzahl im Bereich unterhalb der 25. Perzentile (58,82 % aller Probanden bei Erst-, 55,77 % bei Nachuntersuchung).

3.2.2 Gruppe 2 (Endgröße noch nicht erreicht)

Die mediane Körpergröße betrug bei Erstvorstellung 138 cm (120 - 173 cm), bei Nachuntersuchung 157,25 cm (124 - 194 cm).

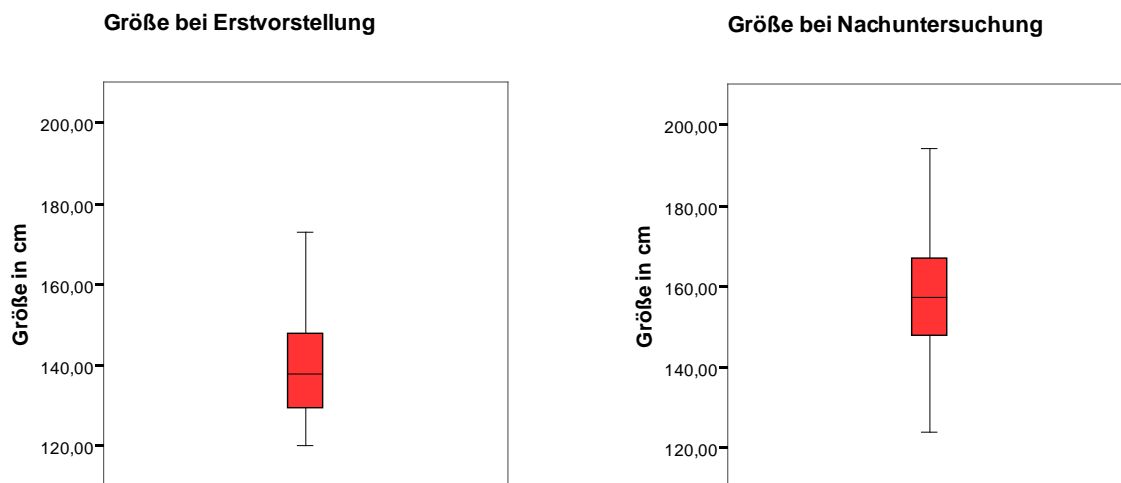


Abb. 10: Gruppe 2: Größe bei Schätzung und bei Nachuntersuchung

Das nachstehende Diagramm zeigt die Perzentilenlage der Körpergröße in der Gruppe der noch nicht ausgewachsenen Probanden bei Erstvorstellung und bei Nachuntersuchung. Während bei Erstvorstellung noch wesentlich mehr Probanden unterhalb der 10. Perzentile lagen, zeigt sich bei der Nachuntersuchung eine geringe Veränderung hin zum anschließenden Intervall (11. - 50. Perzentile).

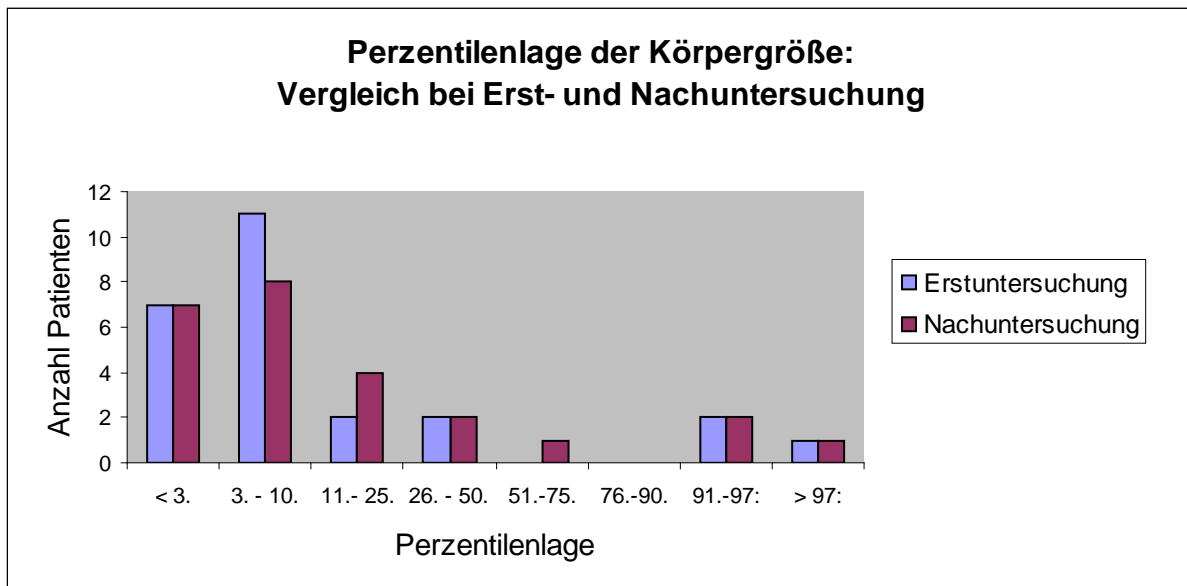


Abb. 11: Perzentilenlage der Körpergröße: Vergleich bei Erst- und Nachuntersuchung (Gruppe 2)

3.3 Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße

In der Gruppe der Probanden, die ihre Endgröße bereits erreicht hatten (Gruppe 1), wurde nun ein Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße erstellt.

3.3.1 Durchschnittliche Abweichung in cm

Die mittlere Abweichung in cm beträgt insgesamt 3,40 cm. Getrennt nach Geschlechtern zeigt sich eine mittlere Abweichung von 3,24 cm bei den männlichen Probanden, während bei den weiblichen Teilnehmern eine durchschnittliche Abweichung von 3,56 cm festzustellen ist.

3.3.2 Durchschnittliche Abweichung in Prozent

Es wurde eine mittlere Abweichung von insgesamt 2,01 % errechnet. Während bei den Jungen eine durchschnittliche Abweichung von 1,86 % festgestellt wurde, zeigte sich bei den Mädchen eine mittlere Abweichung von 2,15 %.

3.3.3 Maximale Abweichung

Die maximale Abweichung beträgt 14 cm bei den Mädchen und 9 cm bei den Jungen. Dabei liegen bei der Probandin beide Methoden (RWT und BP) um den genannten Betrag falsch. Bei dem Proband hingegen liegt die hohe Abweichung nur bei dem Ergebnis nach RWT vor.

3.3.4 Vergleich der beiden Methoden

Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte, Maxima und Minima der tatsächlichen Endgröße, der Berechnung nach RWT, sowie nach BP.

	N	Minimum in cm	Maximum in cm	Mittelwert in cm	Standardab- weichung in cm
Endgröße	52	152,00	203,00	174,53	11,41
RWT	45	153,00	203,00	174,08	10,06
BP	46	141,28	204,64	173,55	13,67

Tab. 6: Mittelwerte, Maxima und Minima von tatsächlicher Endgröße, RWT, BP (Gruppe 1)

Die Mittelwerte zeigen, dass beide Methoden die tatsächliche Endgröße etwas unterschätzen. Dabei ist die Abweichung nach RWT aber geringer als die nach BP. Die nachstehende Tabelle zeigt die mittleren Abweichungen der beiden Methoden in cm und in % sowie die maximalen Abweichungen.

	Mittlere Abweichung nach RWT in cm	Mittlere Abweichung nach BP in cm	Größte Abweichung in cm	Mittlere Abweichung nach RWT in %	Mittlere Abweichung nach BP in %
Jungen	3,32 +/- 4,13	3,35 +/- 4,18	8,21	1,90	1,90
Mädchen	3,83 +/- 5,02	4,73 +/- 6,05	14	2,24	2,90

Tab. 7: Mittlere und größte Abweichungen getrennt nach Geschlecht und Methode

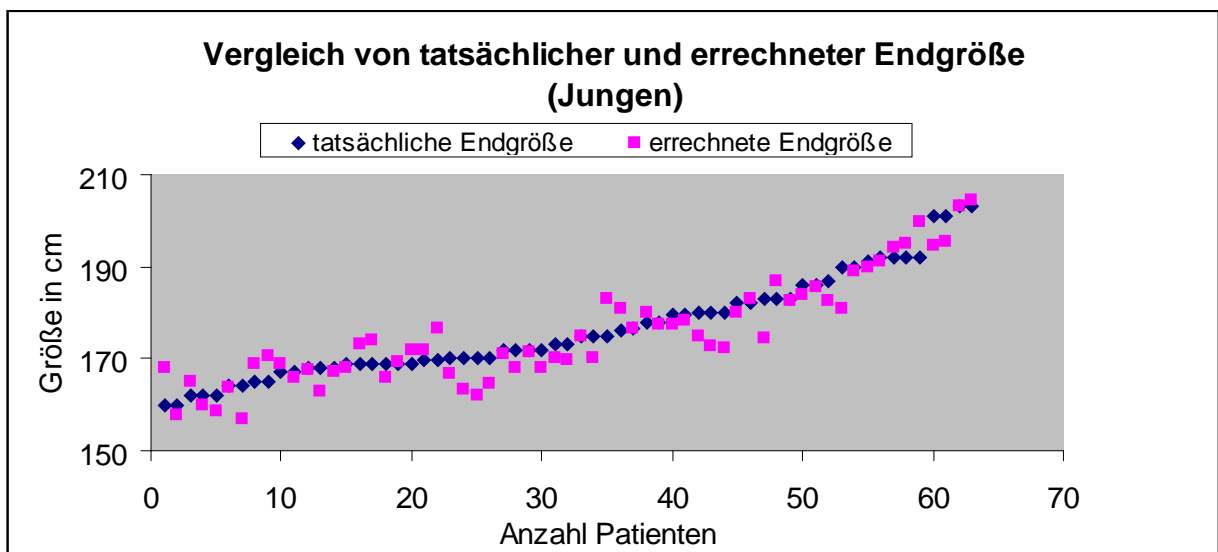


Abb. 12: Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße (Jungen)

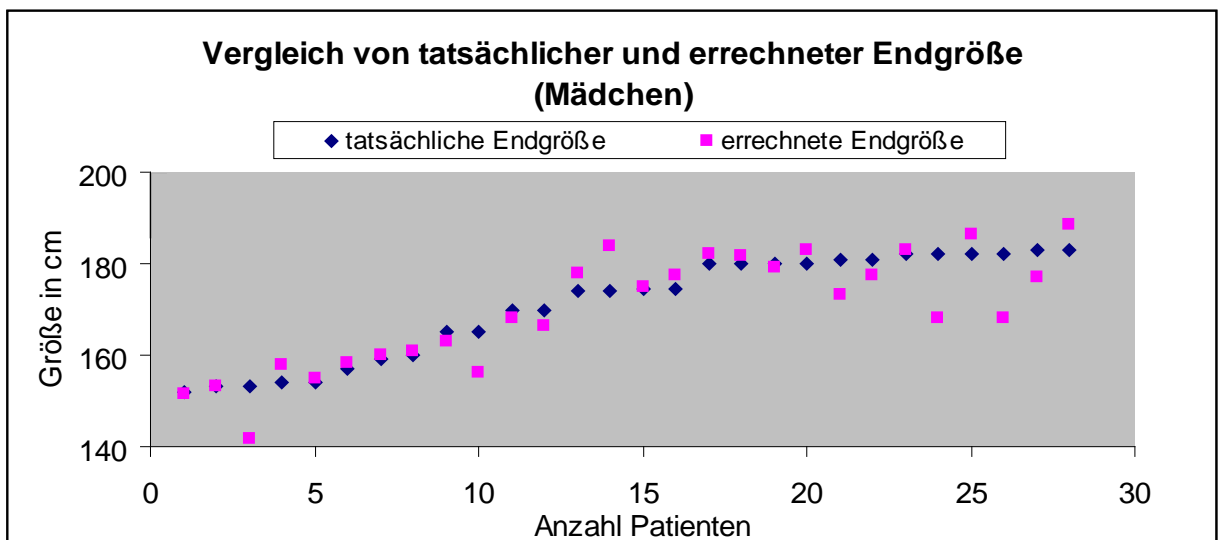


Abb. 13: Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße (Mädchen)

Die Diagramme enthalten sowohl die Berechnungen nach RWT als auch nach BP. Im Folgenden sollen nun die gesamten Ergebnisse getrennt nach den beiden Methoden RWT und BP betrachtet werden.

3.3.5 Vergleich getrennt nach Methode und Geschlechtern

Methode nach Roche, Wainer und Thissen

Hier lagen etwas weniger Daten zur Auswertung vor, da bei einigen Probanden das zulässige Alter zur Größenberechnung bereits überschritten war. Insgesamt konnten die Werte von 45 Patienten zur Auswertung herangezogen werden, darunter 33 Jungen und 12 Mädchen. Die Mittelabweichung beträgt 3,37 cm, die mittlere prozentuale Abweichung 1,97 %. Getrennt nach Geschlechtern ergeben sich folgende Daten: Die mittlere Abweichung in cm beträgt bei den Jungen 3,32 cm und bei den Mädchen 3,83 cm. Die mittleren prozentualen Abweichungen betragen 1,90 % bei den Jungen und 2,24 % bei den Mädchen.

Die Korrelation beträgt 0,917. Es besteht also eine starke Beziehung zwischen tatsächlicher Endgröße und den Berechnungen nach RWT.

Methode nach Bayley & Pinneau

Insgesamt konnten hier die Daten von 46 Patienten ausgewertet werden, davon 30 Jungen und 16 Mädchen. Die mittlere Abweichung in cm beträgt insgesamt 3,75 cm (Jungen 3,17 cm, Mädchen 4,73 cm). Bei den Jungen wurde eine mittlere prozentuale Abweichung von 1,82 % errechnet, bei den Mädchen ergibt sich eine Abweichung von 2,90 %. Die durchschnittliche prozentuale Abweichung beträgt 2,20 %.

Der Korrelationskoeffizient beträgt hier 0,918. Das zeigt eine diskret stärkere Abhängigkeit der tatsächlichen Endgröße mit den Berechnungen nach BP, als dies bei RWT der Fall war.

3.3.6 Prozentuale Abweichung in Intervallen getrennt nach Geschlechtern

Wenn man die prozentuale Abweichung der tatsächlichen Endgröße von der Schätzung in bestimmte Intervalle einteilt und sie nach Trennung der Geschlechter darstellt, ergibt sich getrennt nach Methoden folgende Verteilung.

Methode nach RWT

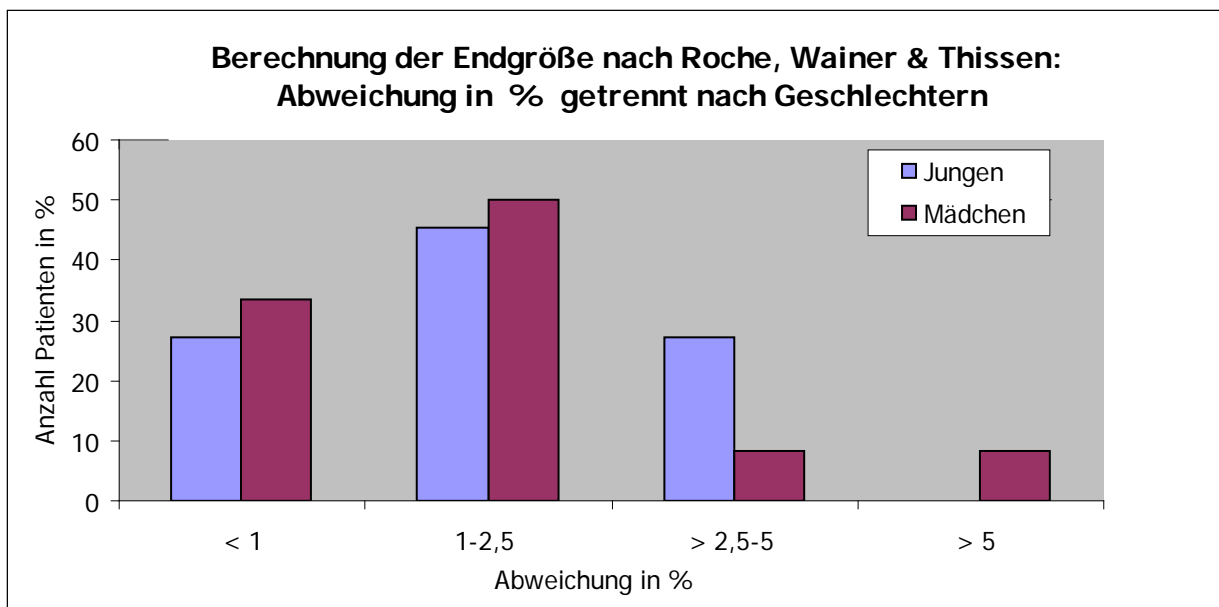


Abb. 14: Berechnung der Endgröße nach RWT: Abweichung in %, getrennt nach Geschlechtern

Bei etwa zwei Drittel der Jungen beträgt die prozentuale Abweichung der tatsächlichen Endgröße von der errechneten 2,5 % oder weniger und es gibt keine Abweichungen über 5 %. Bei den Mädchen hingegen ist die Zahl in den ersten beiden Intervallen zwar höher, aber dafür existieren auch einige Abweichungen von mehr als 5 %.

Methodenach BP

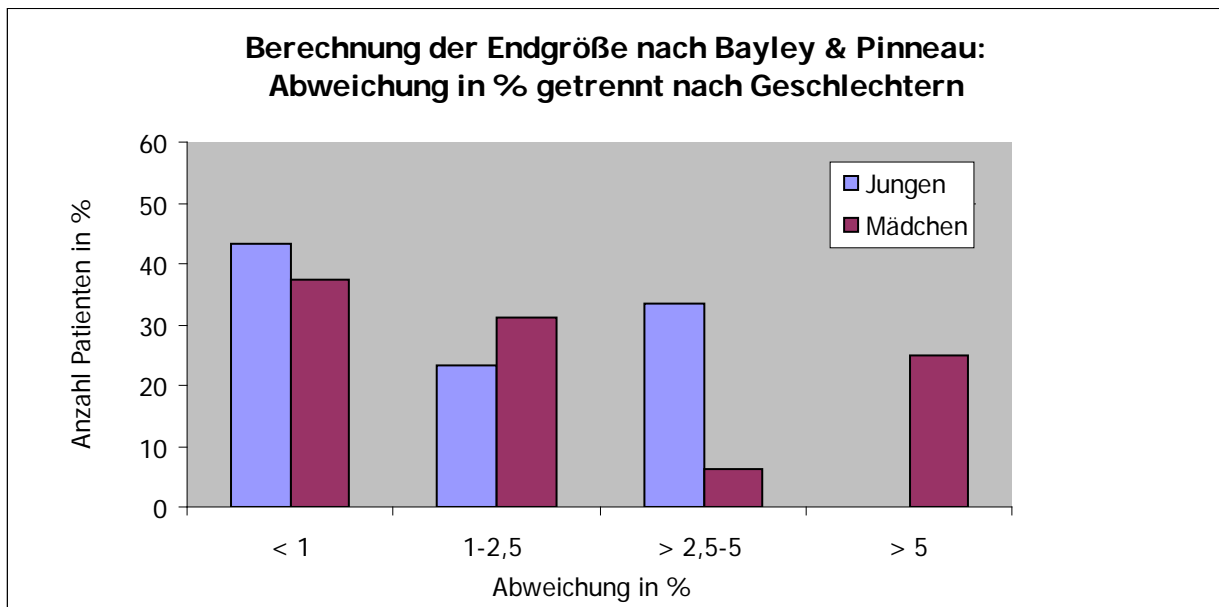


Abb. 15: Berechnung der Endgröße nach BP: Abweichung in %, getrennt nach Geschlechtern

Bei der Berechnung nach BP ergibt sich ein deutlicheres Bild. Während bei den Jungen knapp über 40 % der Patienten eine kleinere Abweichung als 1 % zeigen und wiederum keiner mehr als 5 %, ist bei den Mädchen eine deutlich höhere Abweichung festzustellen. Dafür spricht der geringere Prozentsatz im Intervall < 1 %, aber auch die Tatsache, dass die Abweichung bei fast einem Viertel aller Mädchen oberhalb von 5 % liegt.

3.3.7 Über-/Unterschreitung von tatsächlicher und geschätzter Größe

Nun soll untersucht werden, ob die Schätzungen die tatsächliche Endgröße eher unterschreiten oder übertreffen. Dazu werden erneut die Geschlechter einander gegenüber gestellt.

Methode nach Roche, Wainer & Thissen

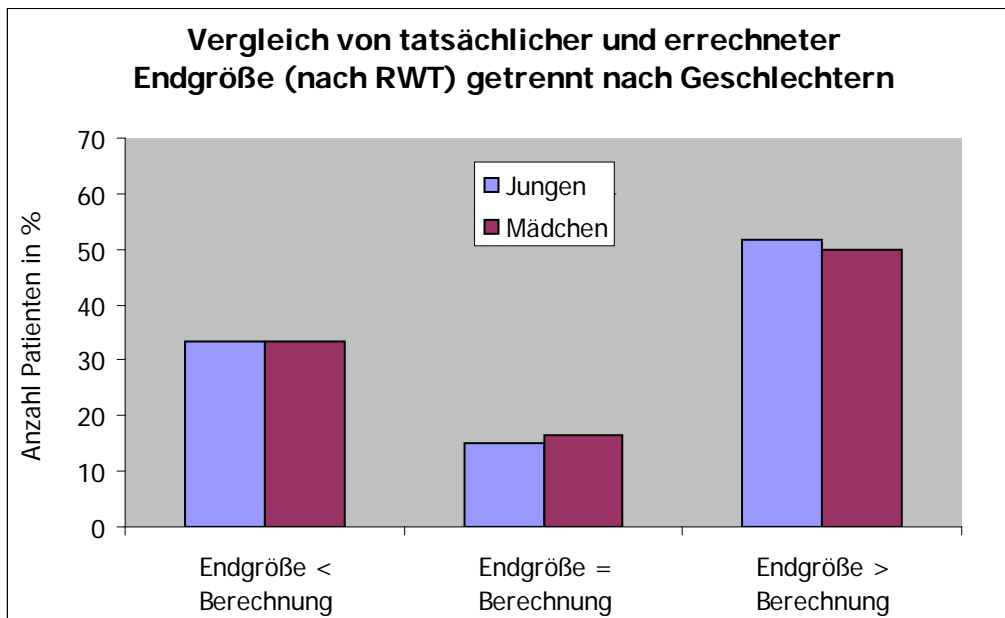


Abb. 16: Vergleich von tatsächlicher und errechneter Endgröße (nach RWT), getrennt nach Geschlechtern

Endgröße = Berechnung heißt in diesem Fall, dass die Abweichung von tatsächlicher und geschätzter Größe 0,5 cm oder kleiner ist. Nach den Schätzungen von RWT wird die tatsächliche Endgröße bei etwa der Hälfte der Probanden unterschätzt. Die andere Hälfte erreicht die errechnete Endgröße oder liegt mit ihrer tatsächlichen Endgröße darunter. Dies ist bei beiden Geschlechtern zu beobachten.

Methode nach Bayley & Pinneau

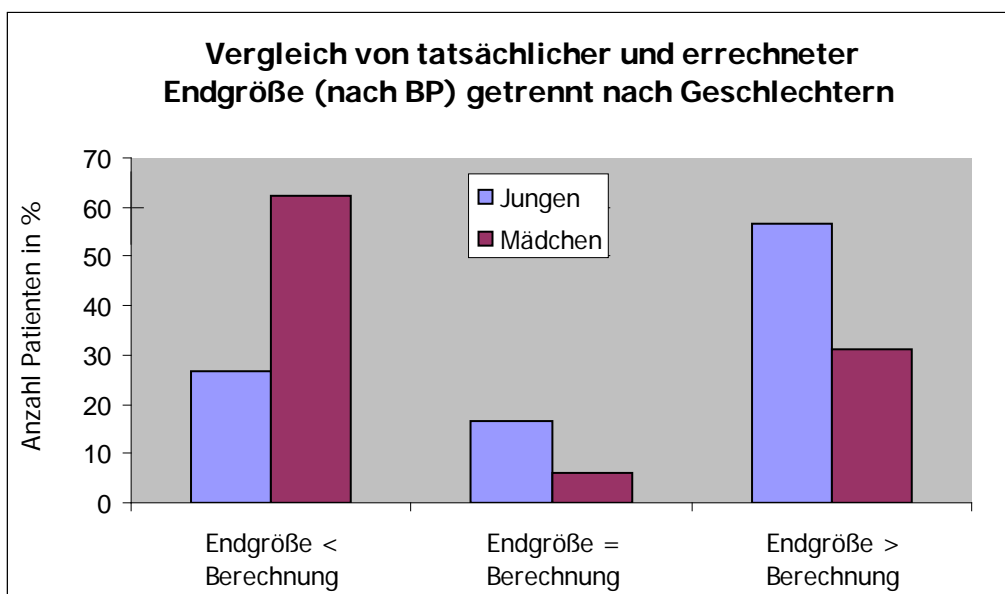


Abb. 17: Vergleich von tatsächlicher und errechneter Endgröße (nach BP), getrennt nach Geschlechtern

Bei den Berechnungen nach BP ergibt sich ein völlig anderes Bild. Während die Methode die tatsächliche Endgröße der Jungen in etwa 50 % der Fälle unterschätzt, wird sie bei den Mädchen in knapp zwei Drittel der Fälle überschätzt.

3.3.8 Zusammenhang zwischen Alter bei Schätzung und prozentualer Abweichung

Es soll untersucht werden, ob eine Abhängigkeit der prozentualen Abweichung vom chronologischen Alter der Probanden bei der Schätzung vorliegt. Dazu wurde ein Streudiagramm erstellt, das die beiden Werte zueinander in Beziehung setzt.

Methode nach Roche, Wainer & Thissen

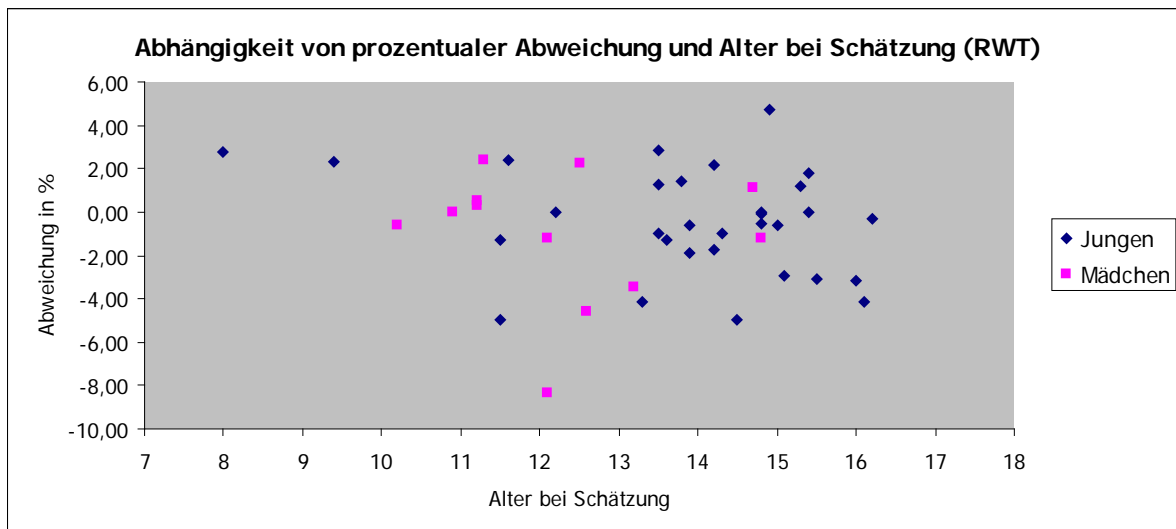


Abb. 18: Abhängigkeit von prozentualer Abweichung und Alter bei Schätzung (RWT)

Der Korrelationskoeffizient beträgt - 0,081. Es besteht also eine niedrige umgekehrt proportionale Beziehung zwischen den beiden Werten, d.h. mit zunehmendem Alter bei Schätzung nimmt die prozentuale Abweichung etwas ab. Der Unterschied ist signifikant. Die Tabellen enthalten nun die Einzeldaten, geordnet nach Skeletalter und getrennt nach Geschlechtern. Da das Skeletalter sehr viel stärker mit der körperlichen Reife korreliert als das chronologische Alter, wird es hier zur Einteilung verwendet.

Jungen (Skelettalter)	Anzahl n	Skelettalter	Chronologisches Alter	Tatsächliche Endgröße	Berechnung nach RWT
< 10	6	8,42 +/- 1,34	10,7 +/- 1,49	171,67 +/- 7,11	172,07 +/- 6,45
12-12,9	1	12	13,9	169	168
13-13,9	10	13,35 +/- 0,23	14,18 +/- 0,72	175,38 +/- 7,41	174,74 +/- 6,69
14-14,9	9	14,11 +/- 0,21	14,52 +/- 0,56	181,12 +/- 13,45	180,66 +/- 12,45
15-15,9	4	15,38 +/- 0,41	15,95 +/- 0,66	177 +/- 13,98	173,7 +/- 12,38
17-17,9	3	17,33 +/- 0,47	16,4 +/- 0,36	172 +/- 4,32	170,23 +/- 7,13

Tab. 8: Jungen: Skelettalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und RWT: Mittelwerte und Standardabweichungen

Während die Endgröße bei einem Skelettalter < 10 noch ganz leicht überschätzt wurde (0,5 cm), lässt sich in den folgenden Klassen eine Unterschätzung der Endgröße nach RWT feststellen, diese nimmt mit zunehmendem Skelettalter eher zu.

Mädchen (Skelettalter)	Anzahl n	Skelettalter	Chronologisches Alter	Tatsächliche Endgröße	Berechnung nach RWT
11-11,9	4	11,13 +/- 0,22	11,35 +/- 0,45	169,38 +/- 9,79	169,25 +/- 10,45
12-12,9	2	12 +/- 0	11,35 +/- 1,15	177,05 +/- 3,05	178,5 +/- 0,5
13-13,9	5	13,58 +/- 0,16	12,78 +/- 1,14	176,02 +/- 11,08	171,56 +/- 8,28
14-14,9	1	14	14,8	170	168

Tab. 9: Mädchen: Skelettalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und RWT: Mittelwerte und Standardabweichungen

Bei den Mädchen zeigt sich die genaueste Schätzung bei einem Skelettalter von 11 - 11,9 Jahren. In der nächsten Klasse wird die Endgröße etwas überschätzt, in den folgenden Jahren zeigt sich aber wieder eine Unterschätzung. Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist hier eine Tendenz schwer zu formulieren.

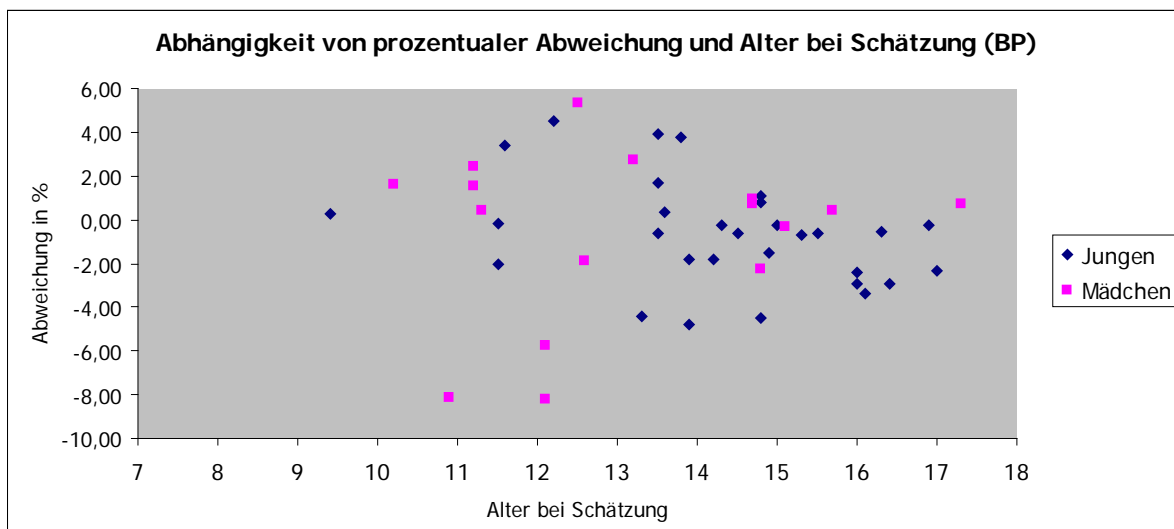


Abb. 19: Abhängigkeit von prozentualer Abweichung und Alter bei Schätzung (BP)

Der Korrelationskoeffizient beträgt hier -0,01. Dies bedeutet auch nur eine geringe Beziehung zwischen den beiden Werten, insgesamt ist diese geringer als bei den Berechnungen nach RWT.

Getrennt nach Geschlechtern werden die Daten nun in Tabellen nach Skeletalter bei Schätzung sortiert. Bei den männlichen Probanden zeigt sich grundsätzlich eher eine Unterschätzung der Endgröße nach BP, deren Betrag mit steigendem Skeletalter eher zunimmt. Lediglich in der ersten Klasse (Skeletalter <10) wurde die Endgröße um etwa 1,9 cm überschätzt.

Jungen (Skelettalter)	Anzahl n	Skelettalter	Chronologisches Alter	Tatsächliche Endgröße	Berechnung nach BP
< 10	5	9 +/- 0,32	11,24 +/- 0,96	170,80 +/- 7,49	172,70 +/- 8,87
12 - 12,9	1	12	13,9	169	165,97
13 - 13,9	8	13,33 +/- 0,25	14,19 +/- 0,98	175,48 +/- 6,03	174,61 +/- 7,44
14 - 14,9	8	14,13 +/- 0,22	14,41 +/- 0,49	182,83 +/- 12,67	181,36 +/- 17,39
15 - 15,9	3	15,17 +/- 0,24	15,6 +/- 0,29	178,67 +/- 15,8	176,02 +/- 13,61
16 - 16,9	2	16,25 +/- 0,25	16,65 +/- 0,35	181,5 +/- 9,5	179 +/- 10,97
17 - 17,9	3	17	16,33 +/- 0,4	178,33 +/- 6,94	174,91 +/- 7,65

Tab. 10: Jungen: Skelettalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und BP: Mittelwerte und Standardabweichungen

Mädchen (Skelettalter)	Anzahl n	Skelettalter	Chronologisches Alter	Tatsächliche Endgröße	Berechnung nach BP
11 - 11,9	4	11,13 +/- 0,22	11,35 +/- 0,45	169,38 +/- 9,79	165,26 +/- 17,72
12 - 12,9	2	12 +/- 0	11,35 +/- 1,15	177,05 +/- 3,05	183,45 +/- 0,35
13 - 13,9	5	13,58 +/- 0,16	12,78 +/- 1,14	176,02 +/- 11,08	174,10 +/- 11,68
14 - 14,9	1	14	14,8	170	166,3
15 - 15,9	2	15,55 +/- 0,05	14,9 +/- 0,2	154,5 +/- 2,5	154,81 +/- 3,29
16 - 16,9	1	16	15,7	160	160,64
17 - 17,9	1	17	17,3	159	160,16

Tab. 11: Mädchen: Skelettalter, chronologisches Alter, tatsächliche Endgröße und BP: Mittelwerte und Standardabweichungen

Bei den Mädchen wird die Endgröße von den Berechnungen nach BP ebenfalls etwas unterschätzt. Zusätzlich zeigt sich hier aber eine mit zunehmendem Alter kleiner werdende Abweichung. Eine Überschätzung der Endgröße findet sich nur im Bereich des Skelettalters von 12 - 12,9 Jahren.

3.3.9 Zusammenhang zwischen geschätzter Endgröße und prozentualer Abweichung

Die Vermutung, ob die prozentuale Abweichung mit dem Betrag der geschätzten Endgröße zunimmt, soll nun anhand eines Diagramms überprüft werden. Die Ergebnisse werden getrennt nach Geschlechtern aufgeführt.

Methode nach Roche, Wainer & Thissen

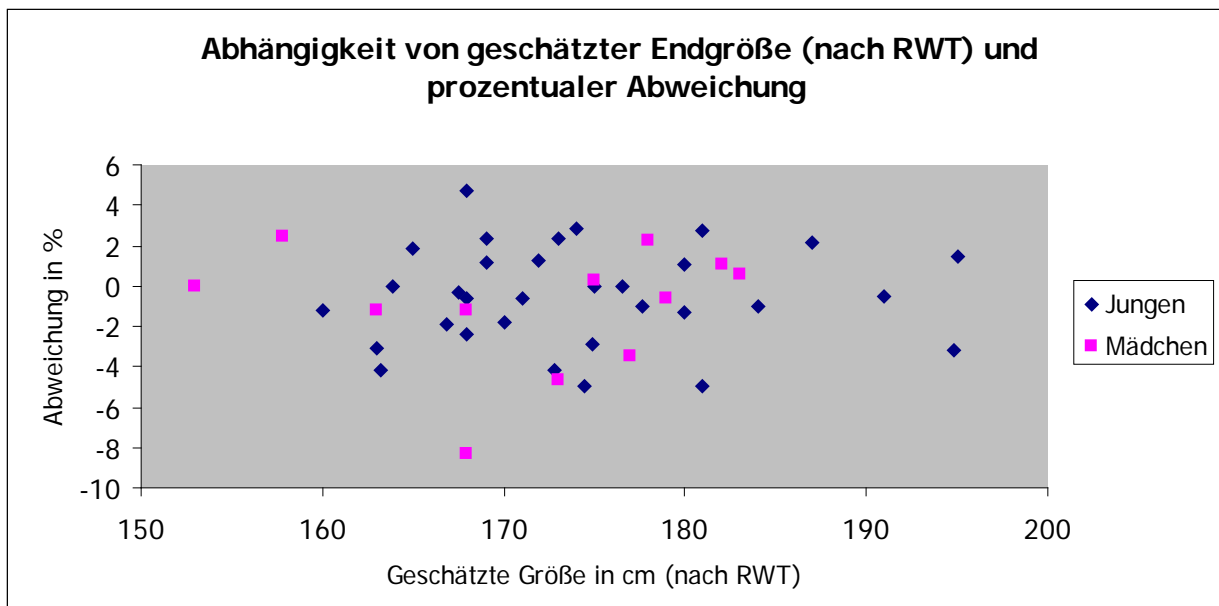


Abb. 20: Abhängigkeit von geschätzter Endgröße (nach RWT) und prozentualer Abweichung

Endgröße = Berechnung heißt in diesem Fall, dass die Abweichung von tatsächlicher und geschätzter Größe 0,5 cm oder kleiner ist.

Der Korrelationskoeffizient beträgt hier nur 0,071, d.h. es besteht nur eine geringe positiv lineare Beziehung vom Betrag der geschätzten Endgröße (nach RWT) und der prozentualen Abweichung. Der Unterschied ist signifikant.

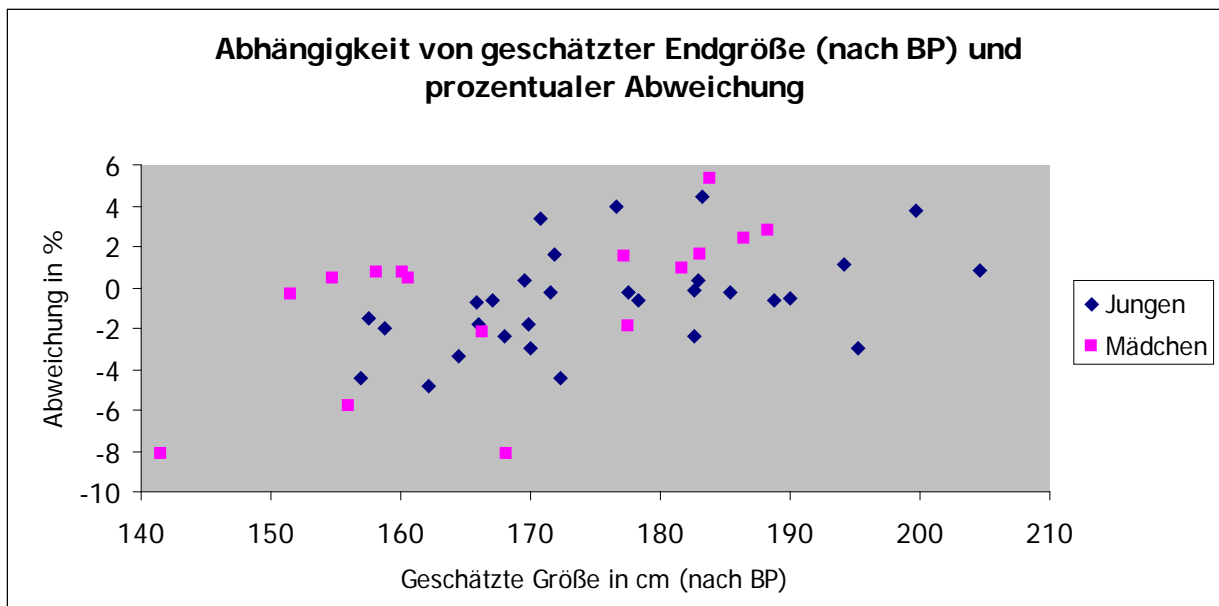


Abb. 21: Abhängigkeit von geschätzter Endgröße (nach BP) und prozentualer Abweichung

Hier beträgt der Korrelationskoeffizient 0,146. Dieser Wert ist größer im Vergleich zur Berechnung nach RWT. Es zeigt sich somit eine mittelgradige positive Beziehung zwischen den Variablen. Allerdings ist der Unterschied signifikant.

3.3.10 Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Ob die Schätzungen der Endgröße auch bei Vorliegen der Diagnose einer KEV in dem gezeigten Abweichungsbereich liegen, soll nun überprüft werden. Insgesamt wurde die Diagnose bei 9 Probanden gestellt (8 Jungen, 1 Mädchen). Die Körpergröße lag bei Erstvorstellung bei 3 Probanden unterhalb der 3. Perzentile, bei den restlichen 6 lag sie zwischen der 3. und 10. Perzentile. Das mittlere chronologische Alter betrug 13,37 Jahre, das mittlere Skeletalter 11,73 Jahre. Es lag also insgesamt eine mittlere Retardierung des Knochenalters um 1,64 Jahre vor. Die tatsächliche Endgröße lag dann bei 4 Patienten unterhalb der 3. Perzentile, bei 3 zwischen 3. und 10. Perzentile und bei 2 Probanden zwischen 10. und 20. Perzentile. Es werden die beiden Methoden RWT und BP betrachtet.

Methode nach Roche, Wainer & Thissen

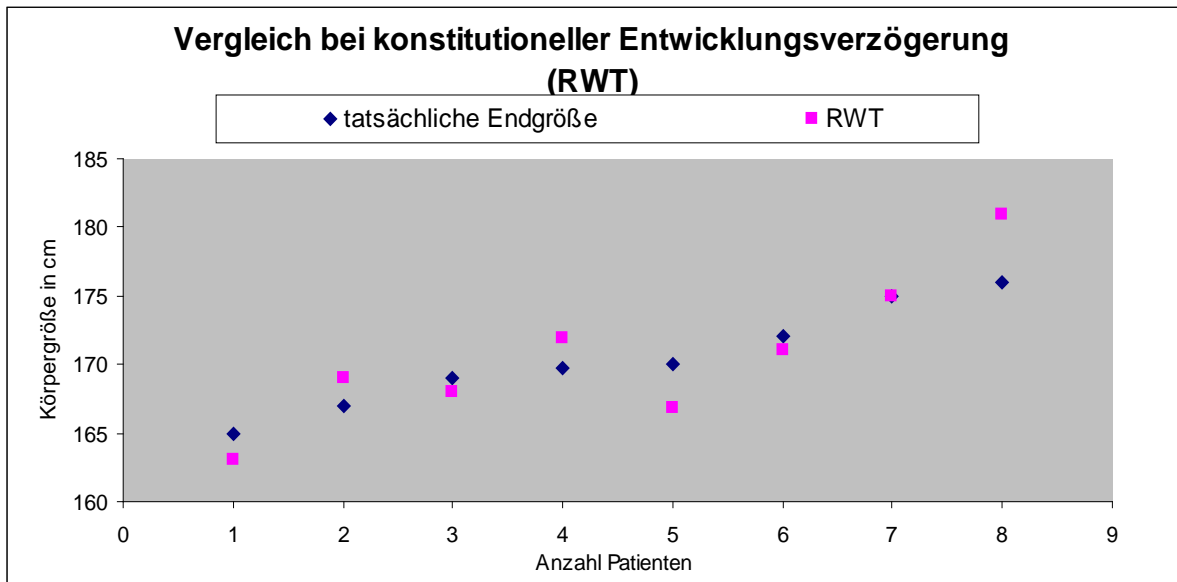


Abb. 22: Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Bei der Methode nach RWT konnte bei einem Probanden die Endgröße aufgrund eines zu hohen chronologischen Alters bei Erstvorstellung nicht berechnet werden, so dass nur bei 8 Probanden der Vergleich angestellt werden konnte. Die mittlere prozentuale Abweichung beträgt hier 0,60 %. Es zeigen sich ebenso viele Überschätzungen wie Unterschätzungen durch RWT. Der Mittelwert der Abweichung beträgt nach RWT 0,25 cm, die Mittelabweichung hingegen 2,11 cm.

Methode nach Bayley & Pinneau

Bei der Methode nach BP konnte ebenfalls bei einem Probanden die Endgröße aufgrund eines stark retardierten Knochenalters nicht bestimmt werden, so dass auch hier nur die Daten von 8 Probanden verglichen werden konnten. Die mittlere prozentuale Abweichung beträgt 1,84 %.

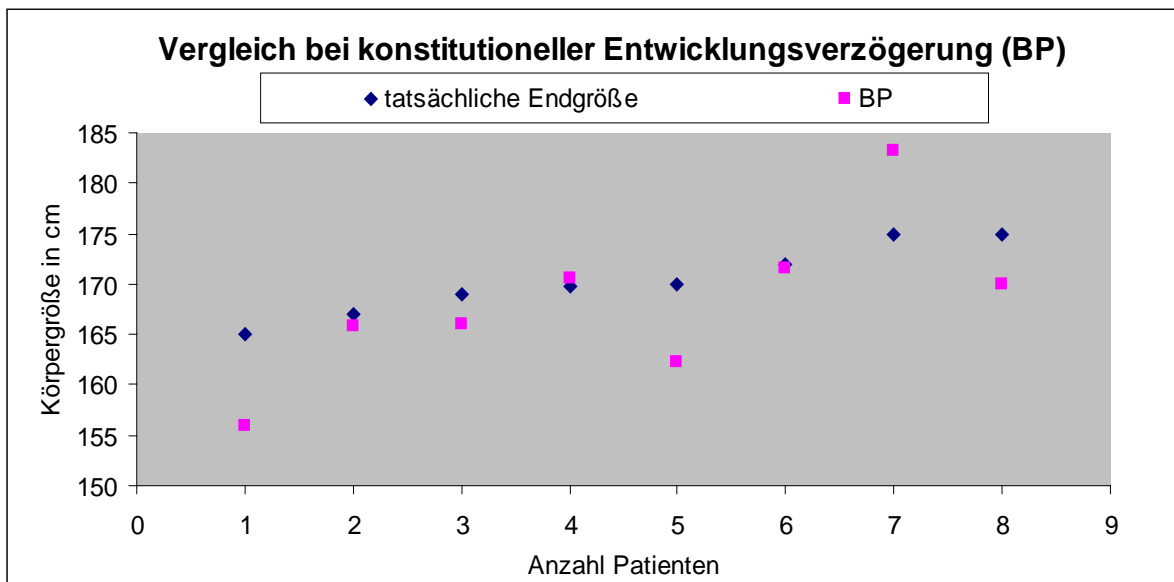


Abb. 23: Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (BP)

Hier wird die tatsächliche Endgröße durch BP aber öfter unterschätzt. Nur bei 2 Probanden findet sich eine Überschätzung der tatsächlichen Endgröße durch die Methode nach BP. Der Mittelwert der Abweichung beträgt nach BP 2,16 cm, die Mittelabweichung hingegen 4,04 cm.

3.3.11 Vergleich bei Klein- bzw. Hochwuchs

Bei insgesamt 12 ausgewachsenen Probanden wurden die Diagnose Hochwuchs oder Kleinwuchs gestellt, weil ihre Körpergröße unterhalb der 3. oder oberhalb der 97. Perzentile lag.

	Mädchen	Jungen
Kleinwuchs	1	7
Hochwuchs	2	2

Tab. 12: Auftreten der Diagnosen idiopathischer „Hochwuchs“, bzw. „Kleinwuchs“

Die Perzentilenlage bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung hat sich kaum verändert, wie die nachstehende Tabelle zeigt.

Perzentilenlage	< 3.	3.-10.	90. - 97.	> 97.
Erstvorstellung	6	2	2	2
Nachuntersuchung	7	1	3	1

Tab. 13: Perzentilenlage bei idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung

Bei getrennter Betrachtung von idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs zeigen sich bei beiden Methoden folgende Werte (beide Geschlechter werden aufgrund der niedrigen Fallzahlen gemeinsam betrachtet):

	RWT (cm)	BP (cm)
Idiopathischer Kleinwuchs	3,31	3,12
Idiopathischer Hochwuchs	4,31	5,48

Tab. 14: Mittlere Abweichungen bei idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs getrennt nach Methoden

Beide Geschlechter werden in den Diagrammen nun zusammengefasst, und die beiden Methoden RWT und BP gegenübergestellt.

Methode nach Roche, Wainer & Thissen

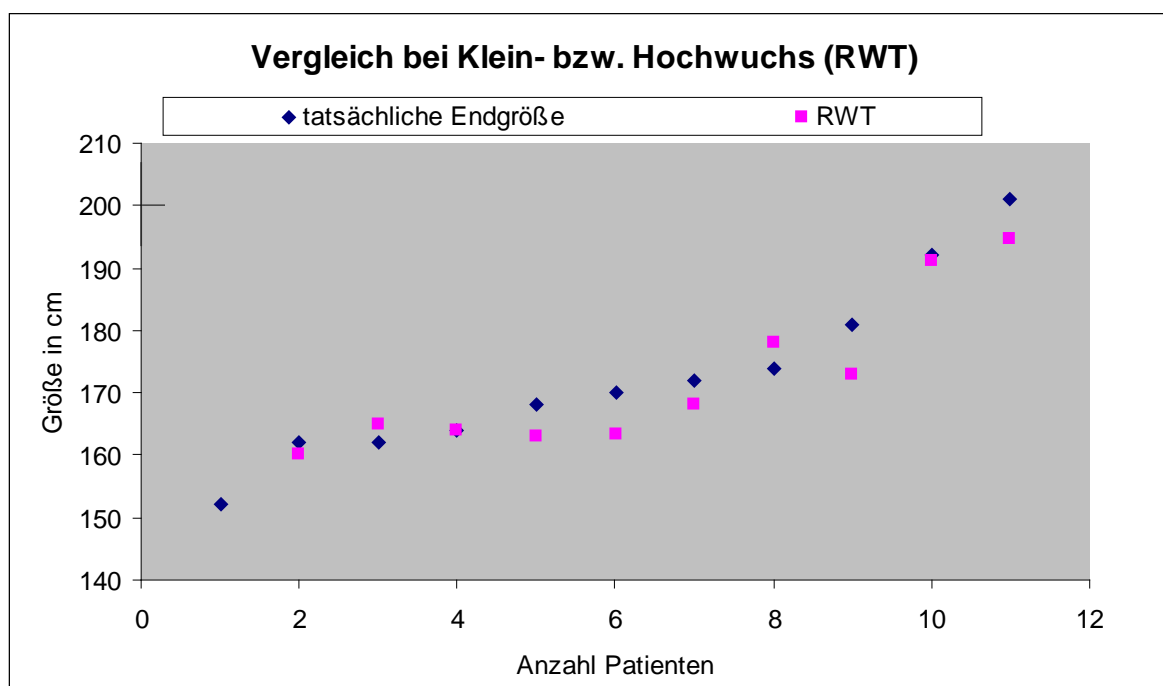


Abb. 24: Vergleich bei Klein- bzw. Hochwuchs (RWT)

Die mittlere Abweichung in cm beträgt nach RWT 3,63 cm, die mittlere prozentuale Abweichung beträgt 1,05 %. Insgesamt finden sich etwas mehr Unterschätzungen der Endgröße durch RWT als Überschätzungen. Vor allem bei Vorliegen eines idiopathischen Hochwuchses (letzten 4 Fälle im Diagramm) wird die Endgröße eher unterschätzt (die mittlere Abweichung betrug 4,31cm). Bei Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs sind die Prognosen nach RWT relativ genau, unterschätzen die Endgröße aber eher.

Methode nach Bayley & Pinneau

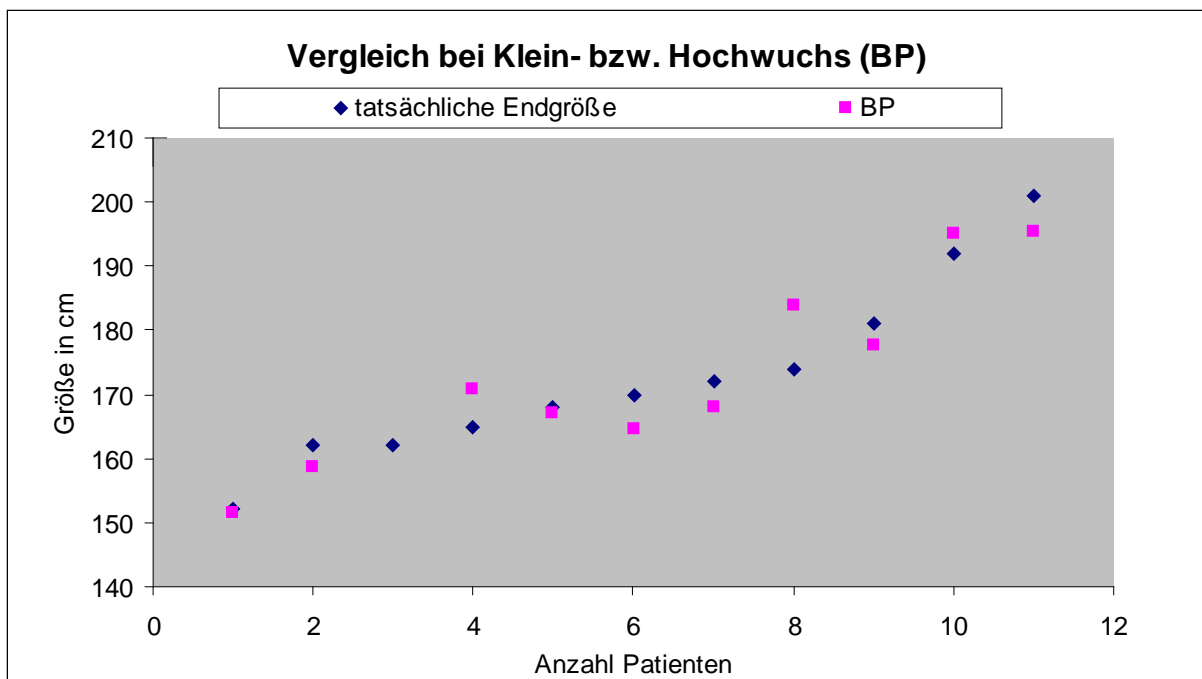


Abb. 25: Vergleich bei Klein- bzw. Hochwuchs (BP)

Die mittlere Abweichung in cm beträgt nach BP 4,08 cm, in Prozent ergibt sich ein Wert von 1,21 %. Bei idiopathischem Hochwuchs wird die Endgröße mit BP ebenso häufig unter- wie überschätzt. Bei Vorliegen eines idiopathischen Kleinwuchses lässt sich fast durchgehend eine Unterschätzung der Endgröße durch BP feststellen.

3.4 Vorstellung von Individualverläufen

3.4.1 Mehrmalige Schätzungen

Bei einigen Patienten wurde nach der Erstvorstellung mit Schätzung der Endgröße im weiteren Verlauf die Berechnung der prospektiven Endgröße noch ein- oder mehrmals wiederholt. Inwiefern sich die Prognose verändert hat, soll nun im Folgenden untersucht werden.

Fall 1: Patient, 17,5 Jahre

- Diagnose: konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- Alter bei Erstvorstellung: 10,7 Jahre
- Knochenalter bei Erstvorstellung: 8,6 Jahre
- Alter bei erneuter Schätzung: 12,2 Jahre
- Knochenalter bei erneuter Schätzung: 9 Jahre

	Größe in cm	Schätzung RWT	Schätzung BP	Tatsächliche Endgröße
Erstvorstellung	137	173,29	177,23	175
Zweitvorstellung	144	175	183,21	

Tab. 15: Individualdaten Fall 1

Hier zeigt sich bei den Berechnungen nach RWT eine genauere Schätzung mit zunehmendem Alter, während die Prognose nach BP mit fortgeschrittenem Alter ungenauer wurde und die Endgröße um 8,21 cm überschätzte.

Fall 2: Patient, 17,7 Jahre

- Diagnose: konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- Alter bei Erstvorstellung: 12,3 Jahre
- Knochenalter bei Erstvorstellung: 9,5 Jahre
- Alter bei erneuter Schätzung: 13,5 Jahre
- Knochenalter bei erneuter Schätzung: 13 Jahre

	Größe in cm	Schätzung RWT	Schätzung BP	Tatsächliche Endgröße
Erstvorstellung	141	174,7	176,25	169,7
Zweitvorstellung	149,5	171,9	170,66	

Tab. 16: Individualdaten Fall 2

In diesem Fall werden beide Voraussagen mit zunehmendem Alter genauer, überschätzten die Endgröße des Patienten aber beide. Die Prognose nach BP ist aber mit einer Abweichung von nur 0,93 cm genauer als die nach RWT (2,2 cm).

Fall 3: Patientin, 17,2 Jahre

- Diagnose: konstitutionelle Entwicklungsverzögerung ED 10/98, ab 08/00 Wachstumshormontherapie wegen psychischer Belastungssituation (Fallgeschichte bereits dargestellt)
- Alter bei Erstvorstellung: 9,1 Jahre
- Knochenalter bei Erstvorstellung: 5,5 Jahre
- Alter bei zweiter Schätzung: 12,3 Jahre
- Knochenalter bei zweiter Schätzung: 10 Jahre
- Alter bei dritter Schätzung: 12,7 Jahre
- Knochenalter bei dritter Schätzung: 12 Jahre

Bei der Zweit- und Drittvorstellung befand sich die Patientin bereits unter der Wachstumshormontherapie.

	Größe in cm	Schätzung RWT	Schätzung BP	Tatsächliche Endgröße
Erstvorstellung	122	164,5	-	162,2
Zweitvorstellung	142,5	166	163,04	
Drittvorstellung	146	162	158,35	

Tab. 17: Individualdaten Fall 3

Es ist festzustellen, dass die Prognose nach RWT bei der dritten Berechnung, also bei fortgeschrittenerem Alter wieder am genauesten ist (Unterschätzung um 0,2 cm). Die Vorhersagegenauigkeit nach BP nimmt mit zunehmendem Alter ab. Allerdings ist hier die Schätzung bei jüngerem Alter genauer (Überschätzung von 0,84 cm bei Zweitvorstellung vs. Unterschätzung von 3,85 cm bei Drittvorstellung). Aufgrund des stark retardierten Knochenalters bei Erstvorstellung war keine Berechnung nach BP möglich.

3.4.2 Endgröße und Diabetes mellitus Typ 1

Fall 4: Patientin, 18,7 Jahre

- Diagnose: Diabetes mellitus Typ 1
- Alter bei Erstvorstellung: 12,1 Jahre
- Knochenalter bei Erstvorstellung: 13,5 Jahre

	Größe in cm	Schätzung RWT	Schätzung BP	Tatsächliche Endgröße
Erstvorstellung	162,4	168	168,22	182

Tab. 18: Individualdaten Diabetes mellitus Typ I

In diesem Fall liegen die größten Abweichungen zwischen den Schätzungen und der tatsächlichen Endgröße vor (14 cm Unterschätzung nach RWT, bzw. 13,78 cm Unterschätzung nach BP). Bereits mit 2 Jahren wurde die Erstdiagnose des Diabetes mellitus gestellt. Zu Beginn der Pubertät zeigten sich beinahe täglich stark schwankende BZ-Werte mit hypo- und hyperglykämischen Entgleisungen (wahrscheinlich bedingt durch die verstärkte Ausschüttung der insulinantagonistischen Hormone). Bei Vorstellung der Patientin 02/2000 wurde im Rahmen der Verlaufskontrolle auch die prospektive Endgröße berechnet. Das Knochenalter war um knapp 1,5 Jahre akzeleriert. Beide Methoden berechneten eine Endgröße von 168 cm (RWT), bzw. 168,22 cm (BP). Die Größenentwicklung der Patientin bewegte sich seit 03/1996 beinahe konstant zwischen der 75. und 90. Perzentile. Im Februar 2000 lag die Größe sogar erstmals auf der 97. Perzentile.

4. Diskussion

4.1. Interpretation der Primärdaten

4.1.1 Geschlechterverteilung, medianes Alter und Häufigkeit der Normvarianten

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, wie verlässlich Abschätzungen der zu erwartenden Körpergröße im lokal verfügbaren Patientengut der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Regensburg waren.

Sowohl in der Gruppe der sich noch im Wachstum befindlichen Probanden als auch in der Gruppe der Ausgewachsenen war das Geschlechterverhältnis stark zugunsten der männlichen Teilnehmer verschoben. Diese Tendenz lässt sich auch in anderen Studien mit ähnlichen Fragestellungen feststellen [91]. Außerdem existieren mehrere Studien, in denen nur Daten von männlichen Probanden betrachtet wurden [2; 80].

In dieser Studie liegt die Ursache dafür allein am Patientenkollektiv der endokrinologischen Ambulanz. Bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten wurde im Rahmen einer Vorstellung die prospektive Endgröße berechnet, weil Grund zur Annahme bestand, die Entwicklung der Körpergröße bewege sich nicht im normalen Bereich. Meist wurden die Kinder zur Abklärung einer kEV oder eines vermuteten Minderwuchs vorgestellt. Da die sichtbaren Pubertätszeichen bei Jungen normalerweise 2 Jahre später auftreten, ist jede weitere Verzögerung auffälliger und besorgniserregender und könnte dazu führen, dass mehr männliche Patienten am Klinikum vorgestellt wurden. Auch die Inzidenz einer kEV ist bei Jungen höher. Dazu kommt, dass kleine Körpergrößen bei Jungen oft weniger akzeptiert werden, da die Körpergröße ein bedeutendes Statussymbol ist und Abweichungen zu erheblichen psychischen Störungen führen können.

Das mediane Alter in der Gruppe der ausgewachsenen Probanden betrug bei Erstvorstellung 14,25 Jahre, bei Nachuntersuchung 20,7 Jahre. Auch in anderen Studien lag das Alter bei Schätzung etwa in diesem Bereich [18; 32]. Da bei den Mädchen die Brustentwicklung etwa mit 12 - 13 Jahren sichtbar werden sollte, und auch die Menarche einige Zeit danach eintritt,

wird das Fehlen der Merkmale Monate später auffällig. Bei den Jungen sollte der Pubertätseintritt und der pubertäre Wachstumsschub etwa zwischen 12 und 14 Jahren einsetzen. Auch hier wird ein Fehlen wenig später auffällig und kann zur Vorstellung beim Hausarzt und gegebenenfalls beim Endokrinologen führen.

Das Alter bei Erstvorstellung ist in der zweiten Gruppe der noch nicht Ausgewachsenen wie zu erwarten wesentlich niedriger als in der Gruppe der ausgewachsenen Probanden (medianes Alter: 11,4 Jahre). Einerseits könnte dies daran liegen, dass der Pubertätseintritt in den letzten Jahren immer früher einsetzt und die Eltern der Kinder so früher beunruhigt sind, wenn sich ihr Kind nicht normgerecht entwickelt. Da sich in dieser Gruppe bei knapp 20 % aller Probanden eine kEV feststellen ließ, ist das Alter bei Erstvorstellung damit zu erklären, dass das Fehlen der ersten Pubertätsmerkmale zu dieser Zeit auffällig wird.

Was die Verteilung der Normvarianten betrifft, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung bei den männlichen Probanden. Darüber ist man sich auch in der Literatur einig [13; 14]. Nach Bierich et al. ist die kEV häufig kombiniert mit dem Auftreten eines idiopathischen Kleinwuchses [6]. Dies könnte auch die männliche Dominanz bei Vorliegen eines Kleinwuchses erklären. Allerdings ist es schwierig, zu diesem Sachverhalt klare Aussagen zu formulieren, da die Fallzahl bei den Mädchen im Gegensatz zu den Jungen sehr viel kleiner war. Gleiches gilt auch für die Gruppe der Probanden, die sich noch im Wachstum befanden.

4.1.2 Medianwert und Perzentilenlage der Körpergröße

In der Gruppe der bereits ausgewachsenen Probanden betrug die mediane Körpergröße bei Erstvorstellung 160 cm, bei Nachuntersuchung 174,25 cm. Diese Werte liegen für beide Geschlechter im Normbereich für das zugehörige mediane Alter. Bei Darstellung der gesamten Werte im Histogramm zeigte sich eine Verteilung, die der Normalverteilung angenähert ist. Das Diagramm, das die Perzentillagen bei Erst- und Nachvorstellung einander gegenüberstellt zeigt, dass es im Wesentlichen keine Veränderungen bzgl. des „Wachstumskanals“ in der dazwischen liegenden Zeitspanne gegeben hatte. Auffällig war aber vor allem die große Anzahl von Werten unterhalb der 25. Perzentile. Bei Erstuntersuchung lagen knapp 59 % aller Daten darunter, bei Nachuntersuchung immerhin noch knapp 56 %. Dies könnte wiederum an

der Selektion der Probanden liegen. Die Endgröße wurde ja in der Regel nur dann bestimmt, wenn der Verdacht auf einen nicht normgerechten Wachstumsverlauf geäußert wurde. Außerdem ist die Inzidenz von Kleinwuchs oder kEV im Gegensatz zu einem idiopathischen Hochwuchs oder einer konstitutionellen Entwicklungsbeschleunigung in dieser Studie wesentlich höher. Auch die häufige Kombination von Kleinwuchs und kEV könnte dazu führen, dass sowohl die Größe bei Erstvorstellung als auch die mediane Endgröße etwas unterhalb des Bevölkerungsdurchschnittes liegen.

In der Gruppe der Probanden, die ihre Endgröße noch nicht erreicht hatten, lag die mediane Größe bei Erstvorstellung bei 138 cm (medianes Alter: 11,4 Jahre), bei Nachuntersuchung betrug sie 157,25 cm (medianes Alter: 14,5 Jahre). Auch diese Werte liegen für beide Geschlechter im Normbereich des entsprechenden medianen Alters. Was die Perzentilenlage betrifft, lassen sich hier schon Unterschiede zwischen Erst- und Nachuntersuchung feststellen. Während bei der Erstvorstellung noch 72 % der Probanden unterhalb der 10. Perzentile lagen, waren es bei Nachuntersuchung etwa noch 60 %. Eine Ursache ist sicherlich der pubertäre Wachstumsschub, der etwa zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr auftritt. Dabei verlassen vor allem Kinder mit vorher retardiertem Entwicklungsstand die niedrigere Perzentile und nähern sich der nächst höheren Kurve an.

4.2. Vergleich von errechneter und tatsächlicher Endgröße

4.2.1 Mittlere Abweichung, Maximum und Minimum

Die mittlere Abweichung betrug 3,40 cm. Sie liegt damit etwa in dem Bereich von vergleichbaren Studien. Holthoff berechnete einen mittleren Wert von 3,07 cm, bei Fasse ergab sich eine mittlere Abweichung von 4,55 cm [18; 32]. Insgesamt ergibt sich also eine Endgrößenprognose, die die tatsächliche Endgröße relativ genau schätzt. Die maximale Abweichung lag bei einer Probandin mit Diabetes mellitus Typ 1 vor. Hier unterschätzten beide Methoden die tatsächliche Endgröße um etwa 14 cm. Auf diesen Fall wird später noch genauer eingegangen. Außerdem sollen im Verlauf mögliche Fehlerquellen näher betrachtet werden. Bei den Jungen lag die maximale Abweichung bei 8,21 cm. Sie ist damit wesentlich geringer als der Wert bei den Mädchen. Dies könnte einerseits an der Erkrankung der Probandin liegen, ande-

rerseits könnte auch eine falsche Berechnung des Knochenalters oder ein Fehler bei der Auswertung der Daten dafür verantwortlich sein.

4.2.2 Vergleich der tatsächlichen Endgröße mit den beiden Methoden

Die mittlere Endgröße der ausgewachsenen Probanden betrug 174,53 +/- 11,41 cm. Nach den Berechnungen von RWT wurde dieser Wert nur leicht unterschätzt mit einer errechneten mittleren Endgröße von 174,08 cm +/- 10,06 cm. Auch nach BP wurde die tatsächliche mittlere Endgröße mit 173,55 +/- 13,67 cm unterschätzt, und zwar um knapp 1 cm. In den Studien von Holthoff, Fasse und Bramswig zeigten sich ebenfalls eine Unterschätzung durch BP, allerdings lag in allen diesen Studien eine Überschätzung durch RWT vor [9; 18; 32].

4.2.3 Vergleich getrennt nach Geschlechtern

Bei getrennter Betrachtung von Mädchen und Jungen sah man, dass die Abweichungen bei den Mädchen nach beiden Methoden größer waren als bei den Jungen. Ursache dafür könnte die viel geringere Stichprobenanzahl (RWT: 12, BP: 16) im Gegensatz zu den Jungen sein (RWT: 33, BP: 30). Für die männlichen Probanden lieferte die Methode nach BP die genauesten Ergebnisse, der Unterschied zu den Ergebnissen nach RWT ist aber gering (im Mittel ist BP um 0,15 cm genauer), für die weiblichen Probanden zeigte sich die Schätzungen nach RWT am exaktesten.

Holthoff berechnete für die Mädchen eine durchschnittliche Abweichung von 3,19 +/- 2,66 cm für RWT, nach BP war die Schätzung genauer mit einer mittleren Abweichung von 2,94 +/- 2,29 cm [32]. Für die Jungen berechnete Fasse mit RWT einen Wert von 3,49 +/- 3,36 cm, mit BP ergab sich eine mittlere Abweichung von 5,61 +/- 3,31 cm. Insgesamt waren die Daten in den zitierten Studien für die Mädchen genauer, aber es ließ sich keine Tendenz erkennen, welche Methode nun insgesamt genauere Ergebnisse liefert [18].

Eine Studie von Sperlich, Butenandt und Schwarz, die 49 Jungen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung untersuchten, zeigte für BP die genauesten Ergebnisse. Allerdings lag bei 32,6 % eine Abweichung von mehr als 5 cm vor [80]. Zachmann et al. deklarierten in

ihrer Studie hingegen RWT als die genaueste Methode zur Endgrößenbestimmung bei gesunden Probanden [91]. Im Folgenden werden einzelne Fragestellungen nach getrennten Methoden näher betrachtet.

4.2.4 Methode nach Roche, Wainer & Thissen und mögliche Fehlerquellen

Nach RWT betrug die Mittelabweichung insgesamt 3,37 cm, nach BP ergab sich ein Wert von 3,75 cm. Im gepaarten T-Test ergab sich eine hohe Korrelation und kein signifikanter Unterschied zwischen tatsächlicher Endgröße und den Berechnungen nach RWT.

Obwohl die Schätzungen die Größe zum Zeitpunkt des 18. Lebensjahres zeigen, ergibt sich bei einem medianen Alter unserer Probanden von 20,7 Jahren eine relativ genaue Schätzung ihrer Endgrößen. Zur Präzisierung der Ergebnisse wäre es noch möglich gewesen, bei den Jungen nach Erreichen des 18. Lebensjahres zum errechneten Wert noch 0,8 cm, bei Mädchen noch 0,6 cm zu addieren. Wenn man berücksichtigt, dass die tatsächliche Endgröße von den Prognosen nach RWT eher unterschätzt wurde, hätte eine Korrektur der aktuellen Körpergröße eventuell eine Verbesserung der Prognose mit sich gebracht. Im Vergleich zu BP zeigt sich die Methode nach RWT im Mittel um 0,37 cm genauer.

Ähnliche Ergebnisse liefern auch andere Studien. Roche et al. stellten beim Vergleich ihrer neu entwickelten Formel mit der Formel nach BP mit ihrer Methode genauere Ergebnisse fest [72]. Auch Stubbe et al. und Onat bezeichneten die neuere Methode nach RWT als genauer [60; 81]. In der Studie von Roemmich waren die Berechnungen nach RWT zwar genauer als nach BP, allerdings lieferte hier die Methode nach Tanner & Whitehouse die genauesten Ergebnisse [73].

Die Prognosen für die männlichen Probanden waren insgesamt genauer als für die weiblichen (3,32 cm vs. 3,83 cm). Dafür kann zum einen natürlich die wesentlich geringere Stichprobenanzahl verantwortlich sein. Dies kann aber nicht alleine die Ursache sein, weil die Ergebnisse von BP für die Mädchen trotz höherer Stichprobenanzahl einen noch beträchtlicheren Unterschied zwischen Mädchen und Jungen aufweisen (3,17 cm vs. 4,73 cm). Obwohl konkrete Vergleiche dazu aufgrund stark divergierender Stichprobenanzahlen schwierig sind, drängt sich doch die Theorie auf, dass beide Methoden die Endgröße der männlichen Probanden ge-

nauer berechnen als die der weiblichen. Zu dieser Vermutung existieren in der Literatur nur wenige Angaben, da nur wenige Studien Daten von „normalen“ Probanden (im Sinne der Größenentwicklung) auswerten. Wenn man die Studien von Holthoff und Fasse vergleicht, stellt man genau das Gegenteil fest. Es ergaben sich die genaueren Ergebnisse für die weiblichen Probanden [18; 32].

4.2.5 Methode nach Bayley & Pinneau und mögliche Fehlerquellen

Nach BP betrug die mittlere Abweichung insgesamt 3,75 cm. Im gepaarten T-Test ergab sich ebenfalls eine hohe Korrelation und kein signifikanter Unterschied zwischen tatsächlicher Endgröße und den Berechnungen nach BP. Insgesamt sind die Schätzungen nach BP aber ungenauer als die nach RWT. Zu diesem Schluss kamen auch die Studie von Onat et al. und Stubbe, die die größeren Fehler ebenfalls bei BP beobachteten [60; 81].

Ein Grund dafür ist wahrscheinlich, dass die Methode nach BP wesentlich älter ist (1952) und der säkulare Trend der letzten 55 Jahre zu zunehmend ungenaueren Ergebnissen geführt hat. Dafür spricht auch die Tatsache, dass die Endgrößen fast aller Probanden unterschätzt wurden. Selbst BP stellten fest, dass ihre Methode die tatsächliche Endgröße im Mittel um 0,52 cm unterschätzt.

Auch die relativ ungenaue Berücksichtigung des Skeletalters ist eine mögliche Fehlerquelle. Weicht dieses etwas mehr als ein Jahr vom chronologischen Alter ab, so wird das Wachstum bereits als retardiert bzw. akzeleriert betrachtet und führt zu einem relativ großen Sprung in der Größenvorhersage. Differierende Skeletalterdaten haben stärkere Konsequenzen auf die Endgrößenvoraussage als bei den übrigen Methoden. Stubbe et al. zeigten dies an einem Beispiel: Wenn bei einer Ausgangsgröße von 126 cm ein Skeletalter von 7 Jahren bestimmt wird, ergäbe das eine Endgröße von 163,64 cm. Wenn nun die Berechnung des Skeletalters aber um ein halbes Jahr abweicht und das tatsächliche Skeletalter 7,6 Jahre beträgt, ergäbe sich eine Endgröße von 159,90 cm und ein Unterschied der Endlängenprognose von 3,74 cm. Entsprechend höher sind die Abweichungen der Endgrößenberechnungen bei noch größeren Fehlbestimmungen des Skeletalters [81]. Zachmann et al. gaben Fehlerbreiten von +/- 30 cm bei ungenauer Skeletalterbestimmung im Rahmen der BP - Prognose an. Es wurde in dieser

Studie aber auch eine leichte Unterschätzung der Endgröße durch BP festgestellt, die hauptsächlich durch die Gruppe der sich spät entwickelnden Probanden erklärt wurde [91].

Eine weitere Fehlerquelle stellt die Längenmessung dar. Dies ist besonders zu bedenken, wenn Größen nicht in einer Klinik mittels Stadiometer, sondern von den Patienten und Angehörigen selbst gemessen werden. Stubbe et al. gaben für die Prognose nach BP an, dass sich ein Fehler von 1 cm beim Ablesen der Länge ungefähr in gleicher Höhe auf die Längenvorherbestimmung auswirkt. Dies zeigt auch das folgende Beispiel: Wenn die Ausgangsgröße mit 126 cm eine prospektive Endgröße von 163,64 cm ergibt, hat eine Abweichung von 1 cm nach unten oder oben (125 bzw. 127 cm) eine Veränderung der Prognose von jeweils etwa 1,3 cm der Endlänge zur Folge (162,34 bzw. 164,94 cm) [81].

Wenn man die Ergebnisse beider Geschlechter miteinander vergleicht, so zeigt sich auch hier eine ungenauere Schätzung der Endgröße bei den weiblichen Probanden. Wie bereits angesprochen ist eine Ursache sicherlich die geringere Stichprobenanzahl. Allerdings beträgt der Unterschied im Vergleich zu RWT bei den Mädchen fast 1 cm, obwohl die Stichprobenanzahl bei BP größer ist (RWT:12, BP:16). In anderen Studien lässt sich diese Feststellung nicht beobachten.

Bei den Jungen ist der Unterschied zwischen den beiden Methoden nur sehr gering, hier zeigt sich die Methode nach BP etwas genauer. Dafür könnte die hohe Inzidenz von konstitutioneller Entwicklungsverzögerung bei den männlichen Probanden verantwortlich sein, da bei der Berechnung nach BP das Skeletalter eine größere Rolle als bei anderen Berechnungen spielt. So wird bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung eine Retardierung stärker berücksichtigt und die Prognose dementsprechend genauer.

4.2.6 Prozentuale Abweichung in Intervallen

Nach RWT beträgt bei etwa zwei Drittel der Jungen die prozentuale Abweichung der tatsächlichen Endgröße von der errechneten 2,5 % oder weniger und es gibt keine Abweichungen über 5 %. Bei den Mädchen hingegen ist die Zahl in den ersten beiden Intervallen zwar höher, aber dafür existieren auch einige Abweichungen oberhalb 5 %. Bei der Berechnung nach BP ergibt sich ein deutlicheres Bild. Während bei den Jungen knapp über 40 % der Patienten eine

kleinere Abweichung als 1 % zeigen und wiederum keiner mehr als 5 %, ist bei den Mädchen eine deutlich höhere Abweichung festzustellen. Dafür spricht der geringere Prozentsatz im Intervall $< 1\%$, aber auch die Tatsache, dass die Abweichung bei fast einem Viertel aller Mädchen oberhalb von 5 % liegt.

Auch diese Beobachtungen festigen die Vermutung, dass beide Prognosen die Endgrößen der weiblichen Probanden ungenauer schätzen als die der männlichen. Der Unterschied ist bei RWT allerdings weniger stark ausgeprägt als bei BP. Dagegen stellten Zachmann et al. fest, dass die Prognosegenauigkeit nach RWT bei beiden Geschlechtern etwa gleich und nahezu unabhängig vom Ablauf der Entwicklung und des Wachstums sei [91].

4.2.7 Über-/ Unterschreitung von tatsächlicher und geschätzter Größe

Nach den Schätzungen von RWT wird die tatsächliche Endgröße bei etwa der Hälfte der Probanden unterschätzt. Die andere Hälfte erreicht die errechnete Endgröße oder liegt mit ihrer tatsächlichen Endgröße darunter. Dies ist bei beiden Geschlechtern fast identisch. Bei den Berechnungen nach BP ergibt sich ein völlig anderes Bild. Während die Methode die Endgröße der Jungen in etwa 50 % der Fälle unterschätzt, wird die tatsächliche Endgröße der Mädchen in knapp zwei Drittel aller Fälle überschätzt. Insgesamt wird die tatsächliche Endgröße von beiden Methoden etwas unterschätzt, wobei sich nach RWT keine geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigen, bei BP dagegen schon.

Holthoff berechnete in ihrer Studie für die weiblichen Probanden tendenziell eine Unterschätzung der Endgröße nach BP. In dieser Studie wurden allerdings nur Mädchen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung untersucht [32]. Aber auch Lenko und Roche et al. stellten an gesunden Kindern eine Unterschätzung der Endgröße mittels BP fest [49; 72]. Stubbe et al. berechneten, dass gesunde Kinder mittels BP-Methode um etwa 2 cm unterschätzt werden [81]. BP selbst waren der Ansicht, dass bei Kindern, die mehr als 2 Jahre retardiert sind, wahrscheinlich kleinere Endgrößen erreicht werden, während diejenigen, die mehr als 2 Jahre akzeleriert sind eher größer werden als die Vorhersagetabellen angeben [5]. Bei Roemmich ergab sich hingegen eine Überschätzung bei gesunden Probanden nach BP [73].

Also müsste nach Angabe der Autoren mit einer Überschätzung bei Kindern mit Skeletalterretardierung zu rechnen sein. In unserer Studie ist die Inzidenz einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung bei den weiblichen Probanden aber eher gering, so dass diese Ursache hier wenig wahrscheinlich ist. Allerdings geben die Autoren ab einem Skeletalter von 14 Jahren die Tendenz zur Überschätzung der Endgröße an. Holthoff stellte eine Überschätzung bereits ab einem Skeletalter von über 12 Jahren fest [32]. Allerdings lassen sich in der Literatur keine Angaben dazu finden, ob die Schätzungen geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen. Inwiefern die Überschätzung der Endgröße mit dem Skeletalter zusammenhängt, soll später noch betrachtet werden.

Die Berechnungen nach RWT unterschätzen etwa bei der Hälfte der Probanden die tatsächlich erreichte Endgröße. In der Literatur findet sich diese Beobachtung nicht. Sowohl Holthoff als auch Zachmann, Roemmich und Lenko beobachteten an gesunden Kindern oder solchen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung eine Überschätzung mittels RWT [32; 49; 73; 91]. Allerdings wurde in dieser Studie der Korrekturfaktor nicht berücksichtigt, der addiert werden kann, wenn das Alter bei erneuter Messung schon über 18 Jahren lag. So könnte diese Tatsache dafür verantwortlich sein, dass in dieser Studie - im Gegensatz zu anderen Studien - eine leichte Unterschätzung der tatsächlichen Endgröße mittels RWT festgestellt wurde. Die Tatsache, dass die Tendenz bei beiden Geschlechtern festzustellen ist, findet sich auch in anderen Studien [91] und spricht für die Eigenschaft der Prognose, die Endgröße relativ unabhängig vom Geschlecht zu berechnen.

4.2.8 Zusammenhang zwischen Alter bei Schätzung und prozentualer Abweichung

Mithilfe eines Streudiagramms und der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Probanden bei Schätzung und der prozentualen Abweichung besteht. Sowohl nach den Berechnungen nach RWT als auch nach BP zeigte sich lediglich eine geringgradige umgekehrt proportionale lineare Beziehung zwischen den beiden Werten. Bei Betrachtung der Einzeldaten getrennt nach Geschlecht und Methode ließ sich nach RWT folgendes beobachten: Bei den Jungen zeigte sich mit zunehmendem Skeletalter eine Unterschätzung der tatsächlichen Endgröße, die mit dem Fortschreiten des Skeletalters tendenziell eher zunahm. Außerdem zeigte sich bei Darstellung der einzelnen Knochenaltergruppen, dass nur in der 1. Gruppe (Skeletalter < 10 Jahre) eine

Überschätzung der Endgröße vorlag. Bei den Mädchen ließ sich aufgrund der geringen Fallzahlen nur schwer eine Tendenz feststellen, hier zeigte sich nur in der 2. Gruppe (Skeletalter: 12 - 12,9 Jahre) eine Überschätzung. Sonst wurde die Größe eher unterschätzt, der Betrag der Unterschätzung nahm aber mit zunehmendem Skeletalter eher zu.

Die Berechnungen nach BP zeigten ein anderes Bild: Hier lag bei den männlichen Probanden ebenfalls eine Unterschätzung der Endgröße in fast allen Skeletaltergruppen vor, lediglich in der 1. Gruppe (Skeletalter < 10 Jahre) wurde die Endgröße etwas überschätzt. Die genauesten Schätzungen fanden sich bei einem Skeletalter zwischen 13 und 14,9 Jahren. Danach wurde die Prognose wieder etwas ungenauer. Bei den weiblichen Probanden zeigte sich auch fast durchweg eine Unterschätzung der Endgröße. Nur im Bereich des Skeletalters von 12 - 12,9 Jahren wurde die Endgröße von BP leicht überschätzt. Am genauesten war die Schätzung bei einem Skeletalter zwischen 11 - 11,9 Jahren.

In vielen anderen Studien [18; 32; 81; 91] zeigte sich mit zunehmendem Alter bei der Endgrößenschätzung eine Abnahme der Abweichung, unabhängig von Geschlecht und Berechnungsmethode. In dieser Studie ist der Trend nur bei den weiblichen Probanden zu beobachten, deren Endgröße nach BP berechnet wurde. Dort zeigte sich mit zunehmendem Skeletalter eine geringere Abweichung. Allerdings ist diese Tatsache aufgrund der geringen Stichprobenanzahl ($n = 16$) nur mit Vorsicht zu werten. Erstaunlich ist, dass in dieser Studie die genauesten Endlängenprognosen eher bei einem niedrigeren Skeletalter zwischen 12 und 14 Jahren berechnet wurden, bei den Mädchen nach RWT sogar schon ab 11 Jahren. Vor diesem Skeletalter wird die Endgröße eher überschätzt, dies lässt sich auch in anderen Studien feststellen. Ein Grund dafür ist vermutlich der noch ausstehende Wachstumsschub, dessen Ausmaß individuell nur schwer abzuschätzen ist. Bei den Mädchen wird die Endgröße nur im Skeletalterbereich zwischen 12 und 12,9 Jahren überschätzt. Dafür könnte die aufgrund der Akzeleration zunehmend früher einsetzende Menarche verantwortlich sein. Nach ihrem Eintritt ist das anschließende Wachstum meist nur noch sehr gering, da sich aufgrund der erhöhten Östrogenkonzentrationen die Wachstumsfugen allmählich schließen. Beide Formeln sind jedoch schon über 30 Jahre alt und können diese Veränderungen dementsprechend gar nicht berücksichtigen. Die Phase des vermehrten Wachstums beginnt bei den Mädchen dann etwa ab 11, bei den Jungen etwa ab 12 Jahren. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Prognosen, die zum Zeitpunkt des Wachstumsschubes berechnet werden, die Endgröße genauer bestimmen als zu einem späteren oder früheren Zeitpunkt.

Auch die Inzidenz der wachstumsbezogenen Normvarianten, wie der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und des idiopathischen Klein- bzw. Hochwuchses, könnte eine Rolle spielen. So wird die Diagnose meist erst nach Ausbleiben des Wachstumsschubes gestellt und die Probanden werden erst später vorgestellt. Da die beiden Berechnungsformeln ursprünglich an „gesunden Kindern“ (im Sinne des Größenwachstums) entwickelt wurden, werden die Endgrößen dieser Probanden oftmals ungenauer vorhergesagt und könnten zur Zunahme der Abweichung in unserem Studienkollektiv bei fortgeschrittenerem Skeletalter geführt haben.

4.2.9 Zusammenhang zwischen geschätzter Endgröße und prozentualer Abweichung

Ob die prozentuale Abweichung mit dem Betrag der geschätzten Endgröße zusammenhängt, wurde wieder mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und mit einem Streudiagramm untersucht. Dabei zeigte sich, dass die prozentuale Abweichung der tatsächlichen von der geschätzten Endgröße nach den Ergebnissen dieser Studie weitestgehend unabhängig von dem Betrag der geschätzten Endgröße ist.

In der Literatur sind keine Angaben darüber zu finden, ob mit zunehmender geschätzter Endgröße die Abweichung größer wird. Da beide Methoden jedoch das Knochenalter als Gradmesser für die körperliche Entwicklung verwenden, kann für jede Entwicklungsstufe mithilfe der Prozentzahlen bei BP oder mit Hilfe der Regressionskoeffizienten bei RWT eine relativ genaue Einschätzung des noch verbleibenden Wachstums vorgenommen werden. Dabei ist diese Einschätzung unabhängig von der erreichbaren Größe, weil aufgrund der Perzentilkurven ja auch Vergleichsdaten für größere Körpergrößen vorhanden sind. Wie es sich bei Vorliegen eines idiopathischen Hochwuchses verhält, soll später noch diskutiert werden.

4.2.10 Vergleich bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

Hier wurden die Daten von 8 Probanden (7 Jungen, 1 Mädchen) mit kEV untersucht. Mit RWT ergab sich eine mittlere Abweichung von nur 0,60 %, mit BP wurde eine mittlere Abweichung von 1,84 % festgestellt. Dabei zeigten sich nach RWT genauso viele Überschätzun-

gen wie Unterschätzungen der tatsächlichen Endgröße. Nach BP wurde die Endgröße eher unterschätzt, nur bei 2 Probanden fand sich eine Überschätzung.

Zu dieser Fragestellung gibt es in der Literatur viele Studien, in den meisten wurden die Beobachtungen allerdings getrennt nach Geschlechtern durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie sind die Ergebnisse aufgrund der viel zu geringen Fallzahlen aber nur gemeinsam zu betrachten. Die niedrige Probandenanzahl ist auch der Grund, warum hier nur schwer eine Aussage zur Vorhersagegenauigkeit der Endgrößenbestimmung gemacht werden kann.

Fasse, Holthoff und Mahnke stellten in ihren Studien mit BP bessere Prognosen für Probanden mit kEV fest (Jungen: 0,8 +/- 4,4 cm). Dies wurde unter anderem damit begründet, dass bei der Berechnung das Skeletalter eine größere Rolle spiele als bei anderen Methoden, so dass bei einer kEV eine bestehende Retardierung stärker berücksichtigt wird [18; 32; 52]. Zachmann et al. behaupteten ebenfalls, dass bei Vorliegen einer Normvariante bzgl. der Größenentwicklung Berechnungen vorzuziehen sind, die auf Prozentzahlen der Erwachsenengröße basieren, da hier das Wachstumspotential im Vergleich zum Skeletalter reduziert sei [91]. Schröder gab allerdings zu bedenken, dass mit zunehmender Retardierung des Knochenalters die Endgröße mittels BP eher überschätzt würde [77]. Butenandt et al. beobachteten bei Jungen mit kEV zwar, dass BP insgesamt die genauesten Ergebnisse lieferte, stellten aber starke individuelle Abweichungen bei einzelnen Probanden fest. So lag bei 32,6 % aller Teilnehmer eine Abweichung über 5 cm vor [80]. Poyrazoglu et al., die in ihrer Studie sowohl Mädchen als auch Jungen untersuchten, beschrieben BP als eine gute Methode zur Endgrößenberechnung bei kEV. Sie stellten allerdings fest, dass die meisten Probanden die vorhergesagte Endgröße nicht erreichten und führten dies auf die geringere Körpergröße bei Pubertätsbeginn und die kürzere Zeitspanne zwischen Pubertätsbeginn und Wachstumsschub zurück, der dann komprimierter aufträte. Eine Behandlung mit Testosteron hatte keinen Einfluss auf die Endgröße [62]. Auch Graeme beobachtete bei Probanden mit kEV eine moderate Verringerung der möglichen Endgröße, hauptsächlich durch eine verkürzte Oberkörpergröße, die bei dieser Normvariante gehäuft aufträte [24]. In der Studie von LaFranchi et al. lieferten beide Formeln (RWT und BP) gute Ergebnisse. Die Endgrößen der Probanden lagen etwas unterhalb der 50. Perzentile, diese Tatsache konnte allerdings nicht vollständig durch genetischen Kleinwuchs einiger Probanden erklärt werden. Die männlichen Probanden wurden durch die Berechnung der mittleren Elterngröße durchschnittlich 5,1 cm, die weiblichen 5,3 cm überschätzt [45].

In dieser Studie zeigte sich RWT als genaueste Methode bei Vorliegen einer kEV. Dieses Ergebnis lässt sich sonst nur bei Bramswig et al. beobachten, die für die männlichen Proban-

den eine durchschnittliche Unterschätzung von 0,6 cm berechneten (für beide Geschlechter 2,3 cm), für BP hingegen eine Überschätzung von durchschnittlich 3,1 cm für beide Geschlechter [9]. Mahnke errechnete für das männliche Geschlecht eine durchschnittliche Überschätzung von 1,1 +/- 3,8 cm [52]. Aber auch sie kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit kEV eine Erwachsenengröße im unteren Normalbereich erreichen. Eventuell ist dieses Ergebnis damit zu erklären, dass für die Berechnung nach RWT der Korrekturfaktor für das Alter bei Erhebung der Endgröße nicht verwendet wurde, und so vielleicht eine kleinere Endgröße berechnet wurde. Diese kleinere Endgröße würde dann bei Probanden mit kEV zu niedrigeren Prognosen führen und so Erwachsenengrößen im unteren Normalbereich genauer schätzen.

4.2.11 Vergleich bei idiopathischem Klein- bzw. Hochwuchs

Bei insgesamt 12 ausgewachsenen Probanden wurden die Diagnose „idiopathischer Hochwuchs oder Kleinwuchs“ gestellt. Die Prognosen waren bei diesen Probanden nach RWT wesentlich genauer als nach BP (mittlere Abweichung in cm bei RWT = 3,63 cm, bei BP = 4,08 cm). Diese Ergebnisse sind aber insgesamt etwas ungenauer als die des gesamten Kollektivs. Da idiopathischer Kleinwuchs bzw. Hochwuchs oft familiär gehäuft auftritt, sind auch die Eltern der betroffenen Kinder eher klein bzw. groß. Die mittlere Elterngröße geht aber nur in die Formel nach RWT ein, bei BP wird sie nicht berücksichtigt. Dies könnte ein Grund für die genauere Prognose nach RWT sein.

Bei den Probanden mit idiopathischem Kleinwuchs (n=8) ergab sich nach RWT eine mittlere Abweichung von 3,31 cm, nach BP 3,12 cm. Die Prognosegenauigkeit ist also nach der Methode von BP etwas genauer.

In der Studie von Bueno Lozano et al. wurden bei Probanden mit verschiedenen Arten des Kleinwuchses (familiär, idiopathisch, kombiniert mit kEV) unter anderem auch RWT und BP bezüglich ihrer Prognosegenauigkeit verglichen. Auch hier zeigte sich BP als genaueste Methode, die die tatsächliche Endgröße der Probanden jedoch eher überschätzte. RWT erwies sich als die ungenaueste Methode mit den größten Abweichungen. Die Endgröße der Probanden wurde aber mit allen untersuchten Methoden überschätzt [11]. Die Ergebnisse von Maes et al. zeigten, dass BP zwar die genauesten Ergebnisse bei Probanden mit idiopathischem Kleinwuchs lieferte, die Endgröße wurde insgesamt aber etwas unterschätzt. Bei Vergleich

mit den anderen verwendeten Methoden (RWT, Tanner - Whitehouse) zeigten sich hinsichtlich der Prognosegenauigkeit aber keine relevanten Unterschiede zu BP [51].

Zu der immer wieder diskutierten Behandlung eines idiopathischen Kleinwuchses mit einer GH-Therapie folgerten Müller und König gemäß den Anwendungserfahrungen aus 10 Jahren Therapie mit synthetischem Wachstumshormon, dass negative somatische Nebenwirkungen selten seien. Jedoch bestehe für die größte Zahl der Patienten die Gefahr, durch die Therapie psychische Schäden auszulösen oder zu vertiefen, da durch die ärztliche Entscheidung zur GH-Therapie der Kleinwuchs eines Kindes klar erkennbar zur behandlungsbedürftigen Abnormität und zur Krankheit erhoben werde. So wird den Kindern und ihren Eltern in Zukunft erschwert, den Kleinwuchs als „gesunden“ Bestandteil ihrer Individualität zu akzeptieren [59].

Bei den Probanden mit idiopathischem Hochwuchs (n = 4) betrug die mittlere Abweichung nach RWT 4,31 cm, nach BP hingegen 5,48 cm, also lieferte RWT hier genauere Werte.

Die Ergebnisse von de Waal et al. zeigten, dass BP die genaueste Methode sei, die die tatsächliche Endgröße jedoch systematisch überschätzte [16]. Die Studie von Joss et al. beschrieb BP ebenfalls als eine zuverlässige Methode, die auch eher zur Überschätzung der tatsächlichen Endgröße führe [35]. Aber auch die anderen Methoden (u. a. RWT) waren in dieser Studie ähnlich genau und es konnte keine Aussage darüber getroffen werden, welche Methode bei Patienten mit idiopathischem Hochwuchs am präzisesten sei.

Autor	Patienten (n)	BP (cm)	RWT (cm)
<i>Vorhersagefehler Jungen</i>			
Brämwig et al. 1981	47	2,07	-2,78
De Waal et al. 1996	55	2,80	-
Bettendorf et al. 1997	25	4,10	0,10
<i>Vorhersagefehler Mädchen</i>			
Zachmann et al. 1975	9	0,80	-
Reeser et al. 1979	14	-0,70	3,70
Sorgo et al. 1984	7	2,20	2,30
Joss et al. 1992	21	2,40	-
De Waal et al. 1996	88	0,50	-
Müller et al. 1994	104	0,45	-1,84

Tab. 19: Vorhersagefehler der Endgrößenprognosen bei Jungen und Mädchen mit idiopathischem Hochwuchs

Diese Zusammenfassung zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Studien getrennt nach Geschlechtern. Festzustellen ist, dass bei den Mädchen die Prognose nach BP durchgehend genauer als RWT ist, bei den Jungen zeigte sich nur bei Bettendorf et al. RWT als die genaueste Prognose. Aufgrund niedriger Fallzahlen in dieser Studie sind die Abweichungen größer und ein Vergleich lässt sich nur schwer anstellen.

4.3. Interpretation von Individualverläufen

4.3.1 Mehrmalige Schätzungen

Bei zwei Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung wurde die Endgröße zu zwei verschiedenen Zeitpunkten berechnet. Ob die Genauigkeit der Prognose mit zunehmendem Alter der Probanden zunimmt und ob es Unterschiede zwischen den Methoden von BP und RWT gibt, wurde genauer betrachtet. Während im Fall 1 die Methode nach RWT mit zunehmendem Alter des Probanden genauer wurde, zeigte die Methode nach BP eine immer ungenauere Schätzung (Überschätzung der Endgröße um 8,21 cm bei der zweiten Berechnung). Im Fall 2 wurden die Berechnungen beider Methoden mit fortschreitendem Alter genauer, überschätzten die Endgröße des Patienten aber beide. Hier zeigte sich BP mit einer Abweichung von nur 0,93 cm genauer als RWT (2,2 cm).

In der Literatur gibt es zu dieser Fragestellung nur wenige Stellungnahmen. Allerdings existiert die Aussage, dass besonders im letzten Abschnitt der pubertären Reifung die Knochenalterbestimmung schwierig sei, weil die knöcherne Reifung unter dem Einfluss der Geschlechtshormone und des Wachstumshormons GH schnell voranschreite und die Epiphysen der Finger- und Handgelenkknöcher oft schon verschmelzen bevor die Erwachsenengröße erreicht sei. Folglich müsste dann auch die Genauigkeit der Endlängenprognose in diesem Zeitraum abnehmen, weil das Knochenalter ja einen erheblichen Faktor bei der Berechnung darstellt. Auf die beiden vorgestellten Probanden trifft diese Aussage jedoch nicht zu, da das Alter bei erneuter Schätzung erst bei 12,2 bzw. 13,5 Jahren und somit noch nicht im letzten Abschnitt der pubertären Reifung lag. Die Tatsache, dass die Genauigkeit der Prognose mit zunehmendem Alter eher zunahm, könnte aber mit der kEV zusammenhängen. Beide Formeln zur Endgrößenberechnung wurden ja ursprünglich an gesunden Kindern im Sinne des Wachstumsprozesses entwickelt. Da nun im Fall zwei das Knochenalter bei der zweiten

Schätzung nicht mehr retardiert war und bei dem Jungen also keine kEV mehr vorlag, könnte dies ein Grund für die genauere Berechnung bei der erneuten Schätzung sein. Im Fall eins ist das Knochenalter auch bei der zweiten Schätzung noch stark retardiert (3,2 Jahre). Obwohl bei der Berechnung nach BP diese Retardierung eigentlich stärker berücksichtigt wird, wird die Prognose nach BP mit zunehmendem Alter ungenauer, während die Methode nach RWT zunehmend genauer schätzt. Die Ursachen dafür sind unklar.

Fall 3: Wachstumshormonsubstitution bei kEV wegen psychischer Belastungssituation:

Die Fallgeschichte der Patientin wurde bereits dargestellt. Bei Vergleich der verschiedenen Endlängenberechnungen ist festzustellen, dass die Prognose nach RWT bei der dritten Berechnung, also bei fortgeschrittenem Alter wieder am genauesten ist (Unterschätzung um 0,2 cm). Die Voraussagegenauigkeit nach BP nimmt mit zunehmendem Alter ab. Allerdings ist hier die bei jüngerem Alter genauer (Überschätzung von 0,84 cm bei Zweitvorstellung vs. Unterschätzung von 3,85 cm bei Drittvorstellung). Bei der Zweit- und Drittvorstellung befand sich die Patientin bereits unter der Wachstumshormontherapie. Auffällig ist, dass die berechneten Endgrößen bei der letzten Schätzung durchgehend kleiner waren, als vor Beginn der Therapie. Die Patientin wird allerdings bei der dritten Schätzung von beiden Methoden etwas unterschätzt. Diese Tatsache könnte durch die Behandlung mit Wachstumshormon erklärt werden.

Über die Behandlung einer kEV mit Wachstumshormon existieren viele Studien, die allerdings auch viele verschiedene Ergebnisse und Folgerungen beinhalten. Gordon et al. fanden beispielsweise beim Vergleich von Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und einem Kontrollkollektiv gleicher Intelligenz und sozialer Herkunft signifikant mehr Verhaltensstörungen, somatische Beschwerden, Rückzugstendenzen und schizoide Züge bei den erstgenannten. Die Kinder hielten sich für unbeliebt und waren insgesamt unzufrieden [23]. Das Ärzteblatt veröffentlichte aber 2003 einen Artikel, in dem behauptet wird, dass die Annahme, Kleinwuchs gehe gehäuft mit psychischen Problemen, kognitiven Defiziten und sozialer Benachteiligung einher, überwiegend auf älteren, methodologisch anfechtbaren Studien basiere. Nicht repräsentative Studienpopulationen, und zumeist kleine, statistisch wenig ergiebige Fallzahlen würden die Beweiskraft zahlreicher Studien, in denen eine vermeintliche psychosoziale Benachteiligung kleinwüchsiger Kinder nachgewiesen wurde, kompromittieren. Die Ergebnisse aktueller, kontrollierter Untersuchungen stellen die publizistisch und in der Praxis hartnäckig gepflegte psychosoziale Folgemorbidität von Kleinwuchs zunehmend

und überzeugend infrage. Schwerwiegende Beeinträchtigungen im Einzelfall sind damit allerdings keinesfalls ausgeschlossen. So besteht unter Pädiatern derzeit ein breiter Konsens dahingehend, dass eine medikamentöse Behandlung von Patienten mit einer Verzögerung von Wachstum und Entwicklung nicht erforderlich ist. Diese Patienten sollten in entsprechend spezialisierten auxologischen und sozialpädiatrischen Zentren betreut werden [21].

4.3.2 Endgröße und Diabetes mellitus Typ 1

Ein zentrales Therapieziel bei Kindern mit Diabetes mellitus ist ein normales Größenwachstum. Leider gibt es derzeit nur wenige Daten über die heute tatsächlich erzielte Endgröße dieser Patientengruppe und deren Einflussfaktoren. Die Studie von Holl et al. dokumentierte 2004 bei über 2000 Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 die Endgröße. Ausgewählt wurden lediglich Patienten mit einem Diabetesbeginn vor dem 14. Lebensjahr. Die mittlere Endgröße bei den Mädchen lag bei 166,8 cm (-0,21 SDS) und befand sich damit signifikant unter dem Referenzkollektiv. Dabei waren Patienten mit einem Diabetesbeginn vor dem 6. Lebensjahr signifikant kleiner als Patienten, die im Alter von 6-14 Jahren erkrankten. In einem multivariaten Modell waren junges Alter und schlechte Stoffwechseleinstellung mit verminderter Endgröße korreliert. Die Autoren schlussfolgerten schließlich, dass die Endgröße von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 heute minimal im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert ist [31].

Bei der in dieser Studie vorgestellten Patientin (Fall 4) wurde der Diabetes mellitus Typ 1 bereits mit 2 Jahren festgestellt, bei Beginn der Pubertät zeigten sich beinahe täglich starke Blutzuckerschwankungen. Mit 12,1 Jahren wurde ihre Endgröße erstmals berechnet, das Knochenalter lag damals bei 13,5 Jahren (akzeleriert). Beide Methoden (RWT und BP) berechneten eine Endgröße um 168 cm. Tatsächlich ist diese Patientin heute 182 cm groß. Diese Abweichung von etwa 14 cm ist die größte in dieser Studie. Wenn man die Ergebnisse der Studie von Holl et al. berücksichtigt, lässt sich diese Abweichung nicht erklären, weil die Endgröße von Diabetes-Patienten in der angeführten Studie insgesamt etwas reduziert war.

In diesem Fall lässt sich eine Ursache für die hohe Abweichung nur vermuten. Da beide Methoden eine ähnliche Endgröße berechneten, könnte eine fehlerhafte Bestimmung des Knochenalters zugrunde liegen, da diese Größe in die Berechnung beider Formeln eingeht.

5. Zusammenfassung

Größe und Gewicht sind entscheidende Parameter der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. Anhand von Perzentilkurven lassen sich Patientendaten mit den Durchschnittswerten von Gleichaltrigen vergleichen. Daneben wird im klinischen Alltag häufig die prospektiv zu erwartende Endgröße ermittelt. Diese errechnet sich nach Bestimmung des radiologischen Knochenalters anhand von Formeln, die vor mehr als 30 Jahren entwickelt wurden. Ziel der hier dargestellten Studie war es, die Genauigkeit der in unserem Ambulanzkollektiv gestellten Wachstumsprognose zu überprüfen. In die Studie eingeschlossen wurden 52 Patienten der endokrinologischen Ambulanz, 36 Jungen und 16 Mädchen im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen zwischen 11/93 und 7/05 eine Endgrößenabschätzung vorgenommen wurde und die in der durchgeführten Diagnostik keine Zeichen einer Allgemeinerkrankung, Malnutrition oder eines Wachstumshormonmangels aufwiesen. Die tatsächlich erreichte Endgröße wurde im Zeitraum von 7/06 bis 10/06 bei den nun 16-26 Jahre alten Patienten ermittelt und mit den vorhergesagten Daten verglichen. Anhand einer Röntgenaufnahme der linken Hand, die mit Aufnahmen aus dem Knochenatlas von Thiemann / Nitz verglichen wurde, konnte durch Beurteilung der Knochenkernreifung der einzelnen Handwurzelknochen das Knochenalter der Patienten bestimmt werden. Die Bestimmung der prospektiven Endgröße erfolgte nach der Formel von RWT. Hierbei werden neben den aktuellen auxologischen Daten auch das Geschlecht, der Mittelwert der elterlichen Größe sowie das Skeletalter berücksichtigt. Diese Werte werden mit Koeffizienten multipliziert, die abhängig vom kalendarischen Alter aus einer Tabelle entnommen werden. Wenn möglich, wurde die Endgröße auch noch nach der Formel von Bayley & Pinneau berechnet. Mit Hilfe einer Tabelle, die für die Abweichung des kalendarischen Alters vom Knochenalter (retardiert, normal, akzeleriert) jeweils Prozentzahlen vorgibt, kann die Endgröße prospektiv errechnet werden. Hierbei wird die mittlere Größe der Eltern nicht berücksichtigt. Die mittlere Abweichung der tatsächlichen Endgröße von der nach RWT geschätzten betrug für Mädchen 3,83 cm, für Jungen 3,33 cm und lag im Mittel bei 1,97 %. Die Abweichung bezogen auf die Methode von BP belief sich bei Mädchen auf 4,73 cm, bei Jungen auf 3,17 cm (entspricht im Mittel 2,2 %). Die mittlere Abweichung in cm betrug für beide Geschlechter zusammen nach RWT 3,37 cm, nach BP 3,75 cm. Nach RWT waren 33,33 % aller Patienten kleiner als vorhergesagt, 15,91 % erreichten die errechnete Endgröße genau (Abweichung +/- 0,5 cm) und bei 50,6 % lag die tatsächliche Endgröße über

dem geschätzten Wert. Nach BP lagen 44,59 % unterhalb der errechneten Größe, 11,46 % erreichten die geschätzte Größe genau, 43,96 % waren hingegen größer als vorausgesagt. Bei getrennter Beobachtung von Mädchen und Jungen zeigte sich, dass nach BP bei Jungen die errechnete Endgröße eher überschritten, bei Mädchen eher unterschritten wird. Der Grad der prozentualen Abweichung war unabhängig von der absoluten Höhe der geschätzten Endgröße und es bestand nur eine geringe umgekehrt proportionale Beziehung zwischen dem Alter der Probanden bei Schätzung und der prozentualen Abweichung von tatsächlicher und errechneter Endgröße. Beide Methoden führten zu ähnlichen Ergebnissen, allerdings war in unserem Studienkollektiv die Formel nach RWT etwas genauer. Dies zeigte die geringere mittlere Abweichung (1,97 % vs. 2,2 %) und die insgesamt höhere Trefferzahl im Bereich von 0 – 2,5 % Abweichung. Bei der Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Geschlecht war festzustellen, dass nach BP die geschätzte Endgröße bei Jungen eher überschritten wird, von Mädchen dagegen seltener erreicht wird. Bei den Ergebnissen nach RWT ließen sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede beobachten. In der Vorhersagegenauigkeit der prospektiven Endgröße war die bei uns primär eingesetzte Methode nach RWT der (im klinischen Alltag sonst häufiger angewandten) nach BP überlegen. Beide Methoden liefern allerdings für den klinischen Alltag ausreichend genaue Ergebnisse. Unterschätzungen sind insgesamt etwas häufiger als Überschätzungen, wobei diesbezüglich bei der Methode nach Bayley und Pinneau starke Geschlechtsunterschiede bestehen.

6. Literatur

1. **Adair LS:** Size at birth predicts age at menarche.
J Pediatrics 2001; 107: 59.
2. **Albanese A, Stanhope R:** Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty.
J Pediatrics 1995; 126: 545 - 50.
3. **Albertsson -Wikland K, Rosberg S, Karlberg J, Groth T:** Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty.
J Clinical Endocrinology & Metabolism 1994; 78: 1195 - 1201.
4. **Baum WF, Kosubek FB, Schneyer U, Klöditz E:** Untersuchungen zur Wachstumsprognose asthmakrankter Kinder.
Pneumologie 2002; 56: 176 - 181.
5. **Bayley N, Pinneau SR:** Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich - Pyle hand standards.
J Pediatrics 1952; 49: 371.
6. **Bierich JR, Enders H, Heinrich U, Huenges R, Ranke M, Schönberg D:** Stunted growth with more or less normal appearance.
Eur J Pediatrics 1982; 139: 214 - 238.
7. **Bierich, JR:** Treatment of constitutional delay of growth and adolescence with human growth hormone.
Clin Paediatrics 1983; 195: 309 - 316.
8. **Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, Barton J, al-Dehaimi AW, Colwell A, Eastell R:** Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty.
Clin Endocrinol (Oxf.) 1994 May; 40 (5): 663 - 70.
9. **Bramswig JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G.:** Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction.
J Pediatrics 1990 Dec; 117 (6): 886 - 91.
10. **Brämswig JH:** Diagnostik und Therapie des Hochwuchses.
Monatsschrift Kinderheilkunde 2004; 152: 509 - 516.
11. **Bueno Lozano G, Ruibal F, Reverte Blanc F, Casado de Frias E:** Accuracy of three methods of height prediction in a group of variant short stature children.
Esp Pediatrics, 1998 Jul; 49 (1): 27 - 32.

12. **Carel JC:** Can we increase adolescent growth?
Eur J Endocrinology 2004; 151: U101 - U108.
13. **Clark P, Rosenbloom AL, Windle ML, Bercu BB, Poth MP, Kemp S:** Constitutional Growth Delay.
Internet: <http://www.emedicine.com/ped/topic472.htm>
14. **Crowne EC, Shalet SM, Wallace WH, Eminson DM, Price DA:** Final height in girls with untreated constitutional delay in growth and puberty.
Eur J Pediatrics 1991 Aug; 150 (10): 708 - 12.
15. **De Onis M, Garza C, Victoria CG, Onyango AW, Frongillo, EA, Martines J:** The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology.
Food Nutr Bull. 2004 Mar; 25 (1): 15 - 26.
16. **De Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T, van Gurp EA, Toolens AM, de Munick Keizer-Schrama SM, Aarsen RS, Drop SL:** Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children.
J Clinical Endocrinology & Metabolism 1996 Mar; 81 (3): 1206 - 16.
17. **Eiholzer U:** Klein- und Großwuchs in der pädiatrischen Praxis.
Schweiz Med Forum 2001; 38: 938.
Internet: www.childgrowth.de.org
18. **Fasse M:** Vergleich der verschiedenen Endgrößenprognosen nach Bayley-Pinneau, Tanner-Whitehouse und Roche-Wainer-Thissen mit der tatsächlichen Endgröße bei Jungen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung.
Münster (Westfalen), Univ., Med. Fak., Diss. 1986.
19. **Fleisch-Peters A:** Handskelettanalyse und ihre klinische Bedeutung.
J Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie 1976 Dec; 37 (4): 375 - 385.
20. **Garn SM, Rohmann CG, Apfelbaum B:** Complete epiphyseal union of the hand.
Am J Phys Anthropol. 1961; 19: 365 – 372.
21. **Gerharz EW, Rubenwolf P, Gordjani N, Voss LD:** Größenwahn? Die psychosozialen Konsequenzen von Kleinwuchs.
Deutsches Ärzteblatt 2003; 100 (14): A-925 / B-775 / C-725.
22. **Giustina A, Veldhuis, JD:** Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human.
Endocr Rev 1998; 19: 717.
23. **Gordon M, Crouthamel C, Post EM, Richmann RA:** Psychosocial aspects of constitutional short stature: social competence, behavior problems, self-esteem, and family functioning.
J Pediatrics 1982 Sep; 101 (3): 477 - 80.
24. **Graeme FR:** Constitutional Delay of Growth and Puberty.
Endocrinologist 2003 July/August; 13 (4): 341 - 346.

25. **Grumbach MM, Auchus RJ: Estrogen:** Consequences and implications of human mutations in synthesis and action.
J Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 4677 - 4694.
26. **Hägg U, Taranger J:** Skeletal stages of the hand and wrist as indicators of the pubertal growth spurt.
Acta Odontol Scand 1980; 38 (3): 187 - 200.
27. **Hauspie RC, Das SR, Preece MA, Tanner JM:** A longitudinal study of the growth in height of boys and girls of West Bengal (India) aged six months to 20 years.
Annals of Human Biology 1980; 7 (5): 429 - 440.
28. **Hesse V, Jahreis G, Schambach H, Vogel H, Vilser C, Seewald HJ, Borner A, Deichl A:** Insulin-like growth factor I correlations to changes of the hormonal status in puberty and age.
Exp Clin Endocrinol. 1994; 102 (4): 289 - 98.
29. **Hesse V, Siafarikas A:** Historische Entwicklungen und aktuelle Aspekte der Auxologie.
Blackwell Verlag GmbH, Berlin Wien; 2003.
30. **Holder M:** Zu groß, zu klein - Wachstumsprobleme im Kindesalter.
Pädiatrie II, Olgahospital Stuttgart
Internet: www.aerztekammer-bw.de/25/15medizin06/B10/2.pdf
31. **Holl RW, Kromeyer-Hauschild K, Kapellen T, Wolf J, Wagner V, Schober E, Deiss D, Bentfeld M, Kaspers S, Wiemann D, Knerr I, Krause U:** Endgröße bei 2971 pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes.
Monatsschrift Kinderheilkunde 2004; 10: 1153.
32. **Holthoff ML:** Endgrößenprognose und Endgröße bei Patientinnen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung. Ein Vergleich der Methode nach Bayley - Pinneau, Roche-Wainer-Thissen und Tanner-Whitehouse sowie des „Index of potential height“, der Zielgröße und der mittleren Elterngröße.
Münster (Westfalen), Univ., Med. Fak., Diss. 1987.
33. **Horwitz E, Reither M, Rupprecht E, Schneider K, Schumacher R, Schröder C, Stöver B:** Leitlinien Pädiatrische Radiologie: Leitlinie: Kleinwuchs - Bildgebende Diagnostik.
Internet: <http://www.kinder-radiologie.de/leitlinien/kleinwuchs.html>
34. **Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL:** Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli.
J Clin Invest 1996; 97: 934.
35. **Joss EE, Temperli R, Mullis PE:** Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods.
Arch Dis Child. 1992 Nov; 67 (11): 1357 - 62.

36. **Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, Muller J, Hall K, Skakkebaek NE:** Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index.
J Clinical Endocrinology & Metabolism 1994; 78: 744 - 752.
37. **Kampouridis L:** Polymorphismen der Promoterregion des Wachstumshormongens bei familiärem Kleinwuchs.
Tübingen, Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Diss. 2002.
38. **Kaplan SA:** Clinical pediatric endocrinology.
2nd ed., Saunders, Philadelphia 1990.
39. **Kaplowitz PB, Oberfield SE et al:** Reexamination of the Age Limit for Defining When Puberty Is Precocious in Girls in the United States: Implications for Evaluation and Treatment.
J Pediatrics 1999; 104: 936 - 941.
40. **Kemp SF, Judy PS:** Analysis of Bone Age Data from National Cooperative Growth Study Substudy VII.
J Pediatrics 1999; 104: 1031 - 1036.
41. **King DG, Steventon DM, O'Sullivan MP, et al:** Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods.
Br J Radiol. 1994; 67: 848 – 851.
42. **Klein KO, Martha PM, Blizzard RM, Herbst T, Rogol AD:** A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. II. Estrogen levels as determined by an ultrasensitive bioassay.
J Endocrinology & Metabolism 1996; 81: 3203 - 3207.
43. **Koehn H:** Therapie mit menschlichem Wachstumshormon bei Kindern mit Wachstumshormonmangel: Endgröße und Pubertät.
Universitätskinderklinik Eppendorf (Hamburg), Med. Fak., Diss. 1990.
44. **Koziel S:** Relationships among tempo of maturation, midparent height, and growth in height of adolescent boys and girls
Annals of Human Biology 2001 Jan-Feb; 13 (1): 15 - 22.
45. **LaFranchi S, Hanna CE, Mandel SH:** Constitutional Delay of Growth: Expected versus Final Adult Height.
J Pediatrics 1991; 87 (1): 82 - 87.
46. **Laier T, Beck W:** Die Zulässigkeit von Röntgenaufnahmen der Hand zum Zweck der Altersfeststellung bei unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen.
1. Auflage März 1995, Frankfurt.
Internet: <http://www.proasyl.de/texte/1995/roentgen.doc>

47. **Lampl M, Johnson ML:** A case study of daily growth during adolescence: a single spurt or changes in the dynamics of saltatory growth?
Annals of Human Biology 1993; 20: 595.
48. **Lateinisches Sprichwort:** Autor unbekannt
Internet: <http://operone.de/stw/es.php?search=&operator=&page=435>
49. **Lenko, HL:** Prediction of adult height with various methods in finnish children.
Acta Paediatr. 1979; Scand 68: 85 - 92.
50. **Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL, Rosenfeld RG:** Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels.
J Clinical Endocrinology & Metabolism 1983; 57: 268 - 271.
51. **Maes M, Vandeweghe M, Du Caju M, Ernould C, Bourguignon JP, Massa G:** A valuable improvement of adult height prediction methods in short normal children.
Horm Res. 1997; 48 (4): 184 - 90.
52. **Mahnke K:** Vergleich der Wachstumsprognosen nach Bayley- Pinneau, Roche-Wainer-Thissen und Tanner-Whitehouse Mark I und Mark II mit der Erwachsenengröße bei Jungen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung.
Hamburg, Univ., Med. Fak., Diss. 1992: 47; 55.
53. **Martha JR, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM:** Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys.
J Clinical Endocrinology & Metabolism 1989; 69: 563 - 570.
54. **Marti-Henneberg C, Vizmanos B:** The duration of puberty is related to the timing of its onset.
J Pediatrics 1997 Oct; 131 (4): 618 - 21.
55. **Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD:** Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon.
J Clinical Endocrinology & Metabolism 1987; 64: 596 - 601.
56. **Mauras N, Rogol AD, Haymond MW, Veldhuis JD:** Sex steroids, growth hormone, insulin-like growth factor-1: neuroendocrine and metabolic regulation in puberty.
Horm Res. 1996; 45 (1-2): 74 - 80.
57. **Melmed S:** Physiology of growth hormone.
UpToDate 2007.
Internet: www.uptodate.com
58. **Müller H:** Entwicklung eines computergestützten Systems zur Berechnung der prospektiven Endgröße von Kindern und dessen Anwendung in der kinderärztlichen Praxis.
München, Univ., Med. Fak.; Diss. 1986: 6; 12.

59. **Müller W, König SA:** Probleme der Wachstumshormonbehandlung bei kleinwüchsigen Kindern mit normaler Wachstumshormonsekretion.
Monatsschrift Kinderheilkunde 1997; 145: 1194 – 1196.
60. **Onat T:** Prediction of adult height of girls based on the percentage of adult height at onset of secondary sexual characteristics at chronological age and skeletal age.
Annals of Human Biology 1975; 47: 117 - 130.
61. **Parent AS, Teilmann G, Juul A, Shakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP:** The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration.
Endocrine Reviews 24 (5): 668 - 693.
62. **Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, Saka N, Bundak R, Bas F:** Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height.
J Pediatrics Endocrinol Metab. 2005 Feb; 18 (2): 171 - 9.
63. **Prader A, Largo RH, Molinarik L, Issler C:** Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age.
Helv Paediatr Acta Suppl 1989; 52.
64. **Prader A:** Die benigne Verzögerung von Wachstum und Pubertät und deren Abgrenzung von echten Endokrinopathien.
Verh. Dt. Ges Inn Med 1970; 76: 319.
65. **Prader A:** Normales Wachstum und Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen.
Universitäts- Kinderklinik Zürich
Klin Wochenschrift 1981; 59: 977 - 984.
66. **Pschyrembel W:** Klinisches Wörterbuch.
261. Auflage. Berlin: de Gruyter 2007.
67. **Ranke MB, Dörr HG, Stahnke N, Partsch CJ, Schwarz HP, Wollmann HA, Bettendorf M, Hauffa BP:** Therapie des Kleinwuchses mit Wachstumshormon.
Monatsschrift Kinderheilkunde 2000; 148: 746 – 761.
68. **Rappold G:** Zu klein geraten.
Heidelberger Forschungsmagazin „Ruperto Carola 2/2002“
Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg.
69. **Reinken L, van Oost G:** Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 - 18 Jahren. Körperlänge/-höhe, Körpergewicht und Wachstumsgeschwindigkeit.
Klin Pädiatr 1992; 204: 129 - 133.
70. **Robson JRK, Larkin FA, Bursick JH, Perri KP:** Growth Standards for Infants and Children: A Cross-Sectional Study.
J Pediatrics 1975 December; 56 (6): 1014 - 1020.
71. **Roche AF, Davila GH:** Late adolescent growth in stature.
J Pediatrics 1952; 50: 874 - 880.

72. **Roche AF, Wainer H, Thissen D:** Predicting Adult Stature for Individuals. Fels Research Institute, Yellow Springs, Ohio, and Department of Behavioral Sciences, University of Chicago, Chicago, Ill, Copyright 1975 by S. Karger AG, Basel 1975.
73. **Roemmich JN, Blizzard RM, Peddada SD, Malina RM, Roche AF, Tanner JM, Rogol AD:** Longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. IV: Predictions of adult height by the Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner-Whitehouse methods compared. American Journal of Human Biology 1997; 9 (3): 371 - 380.
74. **Rogol AD:** Early menarche and adult height: reprise of the hare and the tortoise? J Pediatrics 2001; 138: 617 - 618.
75. **Saenger P:** Dose Effects of Growth Hormone during Puberty. Horm Res 2003; 60 (1): 52 - 57.
76. **Schmitt K, Schilling R, Frisch H, Schober E, Weninger M, Tulzer G, Waldhauser F:** Reduction of body height in tall girls by estrogen treatment. Klin Pädiatr. 1992 Nov-Dec; 204 (6): 405 - 10.
77. **Schröder H:** Nachuntersuchung von 77 Männern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und (oder) familiärem Minderwuchs: Endgröße, psychologische und soziale Folgen. Universität Ulm, Med. Fak., Diss 1992.
78. **Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR:** Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation. Determination of familial aggregation and inheritance patterns. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5581.
79. **Sinclair D:** Human Growth After Birth. Oxford University Press, 2nd ed., London, New York 1973.
80. **Sperlich M, Butenandt O, Schwarz HP:** Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. Eur J Pediatrics, Vol. 154, No.8 July 1995: 627 - 632.
81. **Stubbe P, Hölscher A, Weigel W:** Über die Vorausberechnung der Endlänge von Kindern. Monatsschrift Kinderheilkunde 1974; 122: 887 - 892.
82. **Styne DM (Ed):** Basic and Clinical Endocrinology. Appleton & Lange, Stamford, CT 1983.
83. **Taranger J, Hägg U:** The timing and duration of adolescent growth. Acta Odontol Scand 1980; 38 (1): 57 - 67.
84. **Thalange NK, Foster PJ, Gill MS, et al.:** Model of normal prepubertal growth. Arch Dis Child 1996; 75: 427.

85. **Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS:** Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height.
Arch Dis Child 1975 Jan; 50 (1): 14 - 26.
86. **Thiemann H, Nitz I:** Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter.
Thieme, Stuttgart; 1991.
87. **Traggiai C, Stanhope R:** Delayed puberty.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 16 (1): 139 -151.
88. **Vignolo M, Milani S, DiBattista E, Naselli A, Mostert M, Aicardi G:** Modified Greulich-Pyle, Tanner-Whitehouse, and Roche-Wainer-Thissen (knee) methods for skeletal age assessment in a group of Italian children and adolescents.
Eur J Pediatrics 1990; 149: 314 - 317.
89. **Volkl TM, Haas B, Beier C, et al:** Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short-statured parents.
J Pediatrics 2006; 148: 747.
90. **Wilson DM:** Regular Monitoring of Bone Age Is Not Useful in Children Treated With Growth Hormone.
J Pediatrics 1999; 104: 1036 - 1039.
91. **Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A:** Bayley - Pinneau, Roche, Wainer & Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions.
J Pediatrics 1978 Nov; 93 (5): 749 - 55.

Danksagung

Ich danke

- meinen Eltern

..... für ihre Liebe, mit der sie mich mein ganzes Leben begleitet haben und es noch heute tun. Ihnen verdanke ich alles, was ich habe und bin!

- Sven

..... für seine Liebe, seine grenzenlose Geduld mit meinen spärlichen Computerkenntnissen und fürs Korrekturlesen. Ohne ihn wäre diese Doktorarbeit noch nicht fertig!

- Frau Dr. med. Ulrike Woenckhaus

..... für die geduldige und freundliche Betreuung bei der Durchführung meiner Arbeit. Sie war stets ansprechbar und mit Rat und Tat viel schneller zur Stelle als ihre Doktorandin an der Arbeit. Sie ist eine Betreuerin, wie man sie sich besser nicht wünschen kann.

- Herrn PD Dr. med. Roland Büttner

..... für die freundliche Überlassung des Themas und die nette Betreuung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Veronika Mirembe Jüttner,
Wohnort	Waldvereinsweg 31a, 94078 Freyung
Geburtstag, -ort	06.06.1983, Somanda/Tansania
Eltern	Dr. med. Norbert Jüttner, Manuela Jüttner
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1990 – 1994	Grundschule Hinterschmiding
1994 – 2002	Gymnasium Freyung

Hochschulstudium:

10/2002 – 07/2003	Studium der Kulturwissenschaften, Universität Hildesheim
10/2003 – 10/2009	Medizinstudium an der Universität Regensburg
10/2009 - 11/2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

seit 01/2010	Assistenzärztin in der I. Medizinischen Klinik, Innere Medizin, Klinikum Passau
--------------	------------------------------------------------------------------------------------

Freyung, 19. Juli 2010

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Freyung, 19. Juli 2010
