

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

Effekt der Wachstumshormontherapie von Kindern mit
Silver-Russell Syndrom auf die Erwachsenengröße

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Liebl, Manuela Renate

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Denzlinger

Tag der Disputation: 28.07.2022

meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	11
1.1 Das Silver-Russell Syndrom	11
1.1.2 Die Klinik des SRS	17
1.1.3 Die Epidemiologie des SRS	20
1.1.4 Die Diagnose des SRS	20
1.1.5 Künstliche Befruchtung als Ursache für das SRS	22
1.2 Die IGF-Achse und die Bedeutung für das Wachstum	22
1.2.1 Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	22
1.2.2 Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP)	23
1.2.3 IGF-1 und IGFBP-3-Serumspiegel:	23
1.2.4 IGF-1, IGFBP-3 und das SRS	24
1.2.5 Insulin-like growth factor 2 (IGF-2)	24
1.2.6 IGF-Rezeptoren	25
1.3 Die Wachstumshormontherapie mit Bedeutung für das SRS	26
1.3.1 Das Wachstumshormon	26
1.3.2 Die Wirkung von GH und IGF auf das longitudinale Knochenwachstum	26
1.4 Die pubertätsbremsende Therapie	30
1.5 Fragestellung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Patientenkollektiv	33
2.1.1 Behandelte Patienten	33
2.1.2 Unbehandelte Patienten	33
2.1.3 Einschlusskriterien	34
2.1.4 Ausschlusskriterien	34
2.2. Methoden	35
2.2.1 Studienaufbau	35
2.2.2 Datenerhebung	35
2.2.3 Definition Vergleichszeitpunkt	38
2.2.4 Berechnung der genetischen Zielgröße	39
2.2.5 Pubertätsentwicklung	39

2.2.6 Evaluation der Patientendaten	39
2.2.7 Genotypisierung	40
2.2.8 Statistik	41
3. Ergebnisse	43
3.1 Patientenkollektiv	43
3.2 Charakteristika der Patienten	43
3.3 Epigenetik	47
3.4 Vergleich zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und Zielgröße	48
3.4.1 Vergleich zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns der GH-Therapie	48
3.4.2 Die genetische Zielgröße	49
3.5 Die Erwachsenenkörperhöhe und der Größengewinn	50
3.5.1 Die Erwachsenenkörperhöhe	50
3.5.2 Der Größengewinn	51
3.6 Das Erwachsenengewicht	53
3.7 Matching Pairs	54
3.8 Hormonspiegel der behandelten Patienten	54
3.9 Erfolgsprädiktoren	56
3.9.1 Körperhöhe zu Therapiebeginn	56
3.9.2 Therapiedauer	57
3.9.3 GH-Dosierung	59
3.9.4 Alter zu Therapiebeginn	59
3.9.5 Die Zielgröße	60
3.9.6 Pubertät	61
3.9.7 GnRHa-Therapie	62
3.9.8 Epigenotyp	63
4. Diskussion	64
4.1 Stärken dieser Studie im Vergleich zur aktuellen Literatur	65
4.2 Die Erwachsenenkörperhöhe und der Größengewinn	69
4.2.1 Ergebnis der Frauen	69
4.2.2 Ergebnis der Männer	72

4.2.3 Ergebnis Vergleich Männer und Frauen	75
4.3 Das erreichte Erwachsenengewicht	75
4.4 GnRHa-Therapie	76
4.5 Hormonspiegel	79
4.6 Genotypisierung	80
4.7 Dosierung und unerwünschte Wirkungen von GH	81
4.8 Limitationen dieser Studie	83
5. Zusammenfassung	84
6. Literaturverzeichnis	86
7. Erklärung zum Eigenanteil	100
8. Veröffentlichungen	101
9. Anhang	102
Messanleitung	102
Exemplarisches Anschreiben	103

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Gencluster auf 11p15.....	14
Abbildung 2	HMGA2-PLAG1-IGF2-Signalweg	17
Abbildung 3	Die klinischen Kriterien des Netchine-Harbison-Score	21
Abbildung 4	Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen	44
Abbildung 5	Vergleich der Körperhöhen aller Patienten zu Therapiebeginn.....	49
Abbildung 6	Signifikanter Unterschied der Erwachsenenkörperhöhe zwischen Frauen und Männern.....	50
Abbildung 7	Erwachsenenkörperhöhen der behandelten und unbehandelten Patienten in den Referenzperzentilen von Prader et al. und Wollmann et al.	51
Abbildung 8	Kein signifikanter Unterschied im Größengewinn der unbehandelten Patienten.....	53
Abbildung 9	Signifikanter Unterschied des Erwachsenengewichts (BMI) bei behandelten Frauen und Männern	53
Abbildung 10	IGF-1-Spiegel der behandelten Patienten zu Beginn (IGF-1 O), nach einem Jahr (IGF-1 1) und zwei Jahren (IGF-1 2) GH-Therapie in SDS.	55
Abbildung 11	IGFBP3-Spiegel der behandelten Patienten nach null Jahren (IGFBP-3 0), einem Jahr (IGFBP-3 1) und zwei Jahren (IGFBP-3 2) in SDS.....	56
Abbildung 12	Positiver Zusammenhang der Körperhöhe zu Behandlungsbeginn mit der Erwachsenenkörperhöhe	57
Abbildung 13	Positiver Zusammenhang der Behandlungsdauer mit der Erwachsenenkörperhöhe	58
Abbildung 14	Positiver Zusammenhang der Behandlungsdauer mit dem Größengewinn	59
Abbildung 15	Kein Zusammenhang der familiären Zielgröße und der erreichten Erwachsenenkörperhöhe	60
Abbildung 16	Epigenotypisierte Patienten mit Körperhöhe und Alter zu Behandlungsbeginn und Erwachsenenkörperhöhe	63

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Schwangerschaftswoche (SSW), Geburtsgewicht (GG) und die Geburtslänge (GL) der behandelten und unbehandelten Patienten mit SRS.....	45
Tabelle 2	Klinische Charakteristika der 37 behandelten Patienten.....	46
Tabelle 3	Klinische Charakteristika der unbehandelten Patienten.....	47
Tabelle 4	Vergleich der Körperhöhen aller Patienten zu Therapiebeginn.....	49
Tabelle 5	Körperhöhe zum Vergleichszeitpunkt und Erwachsenenkörperhöhe der unbehandelten Patienten mit Größengewinn.....	52
Tabelle 6	Wesentliche Ergebnisse der eigenen Studie im Vergleich.....	68
Tabelle 7	Vergleich der Ergebnisse der eigenen Studie der Frauen	71
Tabelle 8	Vergleich der Ergebnisse der eigenen Studie der Männer	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µg/kg/d	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag
BMI	Body Mass Index
GG	Geburtsgewicht
GH	engl. Growth Hormone = Wachstumshormon
GL	Geburtslänge
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHa	Gonadotropin Releasing Hormon Analogon
HMGA2	high-mobility group AT-hook 2
ICR	Imprinting Control Region
IGF	Insulin-like growth factor
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 Rezeptor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
IUGR	Intrauterine growth restriction
J	Jungen
M	Mädchen
mUPD7	Maternale Uniparentale Disomie 7
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Men
PLAG1	pleomorphic adenoma gene 1
rhGH	rekombinantes humanes Growth Hormone
SD	Standard Deviation
SDS	Standard Deviation Score
SRS	Silver-Russell Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
vs.	Versus

1. Einleitung

1.1 Das Silver-Russell Syndrom

Im Jahre 1953 beschrieb Silver et al. als Erster bei zwei nicht verwandten Patienten gemeinsame, besondere Auffälligkeiten: Eine kongenitale Hemihypertrophie, Kleinwuchs und erhöhte Urin-Gonadotropine (Silver et al. 1953). Ein Jahr später folgte Russell mit einem Bericht über fünf Patienten, die diesen sehr ähnlich waren. Russell hob hier einen intrauterinen Zwergenwuchs, eine kranio-faziale Dysostose, eine Hemihypertrophie und disproportional, kurze Arme hervor (Russell 1954). Aufgrund der deutlichen Gemeinsamkeiten wurden diese beiden ersten Beschreibungen zu einem Syndrom zusammengefasst (BLACK 1961): Das Silver-Russell Syndrom (SRS), ein Fehlbildungssyndrom mit unterschiedlicher phänotypischer Ausprägung und heterogener Ursache.

1.1.1 Die genetische Ätiologie des SRS

Das SRS (Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM) #180860), ist eine heterogene Erkrankung. Beteiligt sind mindestens vier verschiedene Chromosomen (Eggermann 2009a; Abi Habib et al. 2018). Die meisten Fälle treten sporadisch auf (Escobar et al. 1978). Das Wiederholungsrisiko ist gering, familiäre Häufungen sind jedoch beschrieben. In der Literatur wurde von autosomal-dominanten (Al-Fifi et al. 1996), autosomal-rezessiven und X-chromosomal erbgegangenen berichtet (Duncan et al. 1990; Hitchins et al. 2001). Bei monozygoten Zwillingen wurde sowohl Konkordanz (Rimoin 1969; Riess et al. 2016) als auch Diskordanz beschrieben (Nyhan, W. L., Sakati, N. O. 1976; Samn et al. 1990).

Insgesamt gelten ungefähr 40 % der SRS-Fälle als idiopathisch. Für die anderen 60 % konnte eine genetische Ursache gefunden werden. Hiervon sind 5-10 % der Fälle auf eine maternale Disomie des Chromosoms 7 (mUPD7) zurückzuführen (Kotzot et al. 1995; Preece et al. 1997; Eggermann et al. 1997; Kotzot et al. 2000) und bei bis zu 60 % der Fälle liegt eine Hypomethylierung

der Imprinting Control Region 1 (*ICR1*) im *IGF2-H19* Locus auf Chromosom 11p15 vor (Gicquel et al. 2005; Netchine et al. 2007; Abu-Amero et al. 2008). Die Zahlen wurden für westliche europäische Patienten ermittelt. In einer Studie mit 138 japanischen Patienten mit SRS fanden sich in nur 31,2 % der Fälle eine Hypomethylierung der *ICR1* und eine mUPD7 in 6,5 % der Fälle (Fuke et al. 2013). Zudem zählen Einzelfälle genomischer Mutationen im *CDKN1C*- oder *IGF2* -Gen, *PLAG1*-Gen auf Chromosom 8q12 und im *HMGA2*-Gen auf Chromosom 12q14 zu den gesicherten seltenen genetischen Ursachen.

Es gibt viele Berichte über Patienten mit SRS oder SRS-ähnlicher Klinik mit Anomalien in weiteren Chromosomen (u.a. Chromosom 8, 11, 14, 15, 17). Diese konnten bisher jedoch nicht bestätigt werden.

Die Klärung der genetischen Ätiologie des SRS ist für die Diagnose der Erkrankung essentiell. Die wissenschaftliche Bedeutung geht jedoch darüber hinaus. Das SRS dient als Modell, an dem die Bedeutung genomischer Prägung für das menschliche Wachstum und die Entwicklung grundlegend erforscht werden kann.

Epigenetik und Imprinting:

Epigenetik ist die Veränderung von Genfunktionen, die nicht durch Veränderung der DNA-Sequenz bedingt ist, sondern durch zusätzliche Modifikation der Genfunktion wie Methylierung der DNA, Modifikation der Histonproteine und posttranslationale Chromatin-Umstrukturierungen. Dies definiert den Phänotyp, das Erscheinungsbild eines Organismus.

Beim Imprinting wird unter anderem durch Methylierung der DNA oder Histon-Modifikation ein Allel eines Elternteils inaktiviert, so dass Genexpression nur von einem durch die Herkunft definierten Allel erfolgt (Adalsteinsson und Ferguson-Smith 2014).

Maternale Uniparentale Disomie 7:

Die uniparentale Disomie ist definiert als die Vererbung beider Kopien eines bestimmten Chromosoms von einem Elternteil. Beim SRS betrifft es das Chromosom 7, das ausschließlich von der Mutter vererbt wurde (Engel 1980). Es wird angenommen, dass der Phänotyp von Imprintingstörungen von Genen auf diesem Chromosom zurückzuführen ist und entweder durch Überexpression maternal exprimierter Faktoren oder Unterexpression paternal exprimierter Faktoren zustande kommt (Eggermann et al. 2008b).

Die Erstbeschreiber berichteten von Patienten mit zystischer Fibrose und einer intrauterinen und postnatalen Wachstumsverzögerung, die nicht hinreichend durch die zystische Fibrose erklärt werden konnte. Die beschriebenen Patienten wiesen eine mUPD7 auf. Damit wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen einer mUPD7 und einer Wachstumsverzögerung vermutet (Spence et al. 1988; Voss et al. 1989). In hierauf folgenden Untersuchungen von Patienten mit klinisch diagnostiziertem SRS wurde bei bis zu 10 % der Patienten eine mUP7 gefunden (Kotzot et al. 1995; Preece et al. 1997; Eggermann et al. 1997; Russo et al. 2000; Wakeling et al. 2016). In der Literatur wurde von Duplikationen von 7p sowie von einer segmentalen UPD von 7q berichtet (Monk et al. 2000; Joyce et al. 1999; Hannula et al. 2001). Als Hauptkandidaten für ein SRS-spezifisches Gen auf Chromosom 7 werden derzeit *GRB10* (7p12.1) und *MEST* (7q32) gesehen. Diese konnten bisher nicht bestätigt werden (Joyce et al. 1999; Monk et al. 2000; Hannula et al. 2001; Monk et al. 2002; Reboul et al. 2006; Leach et al. 2007; Eggermann et al. 2008a; Eggermann et al. 2012).

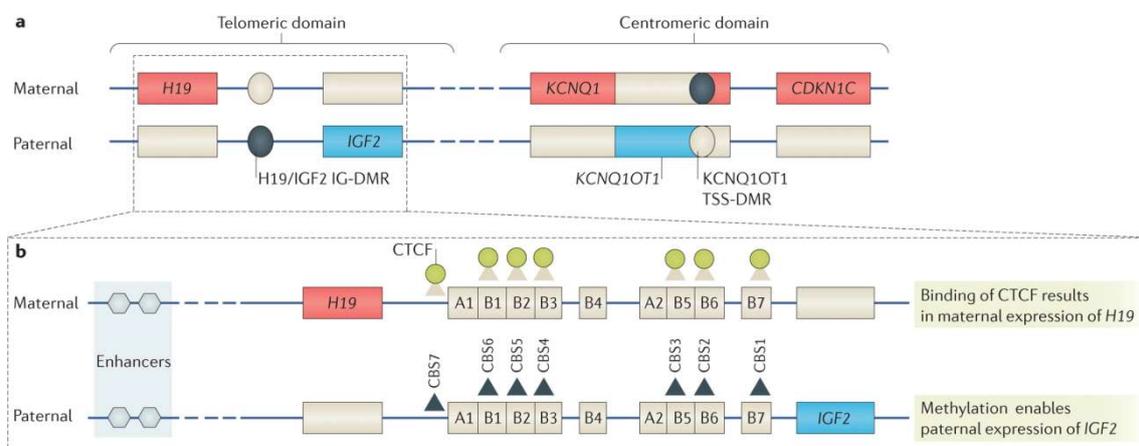
Hypomethylierung der ICR1 :

Eine Hypomethylierung der *ICR1* in der distalen Region des Chromosoms 11p15 ist derzeit als genetische Ursache in der Mehrzahl der Fälle verantwortlich für das SRS. Die Region 11p15 enthält ein Gencluster, das das fetale Wachstum und Plazentawachstum kontrolliert. Das sind unter anderem die paternal exprimierten Gene *IGF2* und *KCNQ1OT1* und die maternal exprimierten

Gene *CDKN1C* und *H19*. Diese stehen jeweils unter der Kontrolle der funktionell unabhängigen Imprinting Control Regionen *ICR1* und *ICR2*.

Grundsätzlich fördern paternal exprimierte Gene (z.B. *IGF2*, *MEST/PEG1*) das intrauterine Wachstum und maternal exprimierte Gene (z.B. *CDKN1C*, *PHLDA2/TSSC3*) hemmen dieses (Tycko und Morison 2002; Abu-Amero et al. 2006).

ICR1 liegt telomernah und reguliert reziprok die Expression der Gene *H19* und *IGF2* (Reik und Walter 2001). Gicquel et al. konnte die Epimutation bzw. Hypomethylierung der *ICR1* auf Chromosom 11p15 nachweisen und Netchine et al. zeigte zwei Jahre später eine Hypomethylierung bei Patienten mit SRS bei bis zu 64 % (Gicquel et al. 2005; Gicquel et al. 2005; Netchine et al. 2007). Eine Hypomethylierung führt zu einer biallelischen Expression von *H19* und einer verminderte Expression von *IGF2*.



Nature Reviews | Endocrinology

Abbildung 1 Gencluster auf 11p15 Dargestellt ist das Gencluster auf 11p15, speziell mit den Imprintinggenen, die verantwortlich für die Pathophysiologie des SRS sind. Unter „a“ ist die telomernahen ICR1-Region und zentromernahen ICR2-Region zu sehen. Die ICR1-Region mit maternal exprimierten *H19* und paternal exprimiertem *IGF2* wird unter „b“ detailliert gezeigt. Die ausgefüllten Dreiecke entsprechen methylierten Bindungsstellen für das Zink Finger Protein CTCF. CTCF kann, wenn die Bindungsstellen methyliert sind, nicht binden. Eine Hypomethylierung und damit Bindung von CTCF bewirkt eine Isolation des *IGF2*-Gens vom Promotor/Enhancer-Bereich. Es wird dadurch vermehrt maternal *H19* exprimiert. (Wakeling et al. 2016)

Das phänotypisch und epigenetische Gegenteil zum SRS findet man beim Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS), bei dem eine Hypermethylierung der *ICR1* zu einer biallelischen Expression von *IGF2* und überschießendem Wachstum führt (Maher und Reik 2000; Hark et al. 2000). Das *IGF2*-Gen kodiert das Polypeptid Insulin-like growth factor 2 (IGF-2), das als Wachstumsfaktor fungiert und damit Einfluss auf das intrauterine Wachstum ausübt, die Aktivität von Insulin beeinflusst und bei Überexpression zu vermehrtem Wachstum führt (DeChiara et al. 1990; Fitzpatrick et al. 2002). Eine Hypomethylierung der *ICR1* wirkt sich aber wahrscheinlich nicht direkt auf die Serumspiegel von IGF-2 bei Kindern mit SRS aus, da Serum-IGF-2 postnatal vorrangig in der Leber gebildet wird und das Gen dort biallelisch exprimiert wird. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum sich sowohl beim SRS wie auch beim BWS normale IGF-2-Serumspiegel finden (Schneid et al. 1997; Binder et al. 2006; Netchine et al. 2007). Eine veränderte IGF-2 Produktion hat hingegen wohl mehr Auswirkung auf das fetale Wachstum, da die Plazenta in dieser Zeit Hauptproduzent von IGF-2 ist. Es wird vermutet, dass IGF-2 auto- und parakrin wirkt, somit auch vermindert im Feten, was sich dann aber später nicht in den Serumspiegeln zeigt (Gicquel und Le Bouc 2006; Eggermann et al. 2008b). Eine Deletion des paternal exprimierten *IGF2*-Gens in Mäusen führt zu einer Plazentainsuffizienz und geringem fetalem Gewicht (Constancia et al. 2002). Die Epimutation entsteht postzygotisch und bildet ein somatisches Mosaik (Gicquel et al. 2005). Die Wirkung entfaltet sich aber wahrscheinlich vor allem pränatal (Kannenbergh et al. 2012).

ICR2 ist zentromernah gelegen und reguliert die Expression von *CDKN1C* und *KCNQ1OT1* (Reik und Walter 2001). Bisher wurde nur bei einem Patienten mit SRS eine maternale Duplikation der *ICR2* gefunden (Schonherr et al. 2007).

Genomische Mutationen

Chromosom 11:

Neben den Imprintingstörungen in der Region 11p15 gibt es seltene familiäre Fälle mit *CDKN1C* gain-of-function Mutation (Brioude et al. 2013; Binder et al. 2020) oder paternalen *IGF2* loss-of-function Mutation (Begemann et al. 2015).

Mutation im PLAG1 Gen auf Chromosom 8q12:

Eine Mutation im pleomorphic adenoma gene 1 (*PLAG 1*) auf Chromosom 8q12 beim SRS wurde erstmals 2018 von Ali Habib et al. beschrieben (Abi Habib et al. 2018). Mutationen in diesem Gen waren zuvor in der Onkologie bekannt und assoziiert mit bestimmten Tumorarten wie z.B. dem pleomorphen Adenom, Hepatoblastom, Lipoblastom u.a. Ali Habib et al. konnten in einem Zellexperiment zeigen, dass *PLAG1* die Expression des *IGF2* Promotors P3 regulieren. Eine Störung von bereits einem Gen in diesem Signalweg führt zu einer verminderten IGF-2-Produktion und einem mildem SRS-Phänotyp (Abi Habib et al. 2018).

Mutation im HMGA2 Gen auf Chromosom 12q14:

Das DNA-bindende Protein high-mobility group AT-hook 2 (*HMGA2*) auf Chromosom 12q14 ist ein Transkriptionsfaktor, der ebenfalls zuvor als Onkogen bekannt war. *HMGA2* reguliert die *PLAG1* Expression. Eine Mutation in diesem Gen wurde erstmal von De Crescenzo et al. mit dem SRS in Verbindung gebracht (Crescenzo et al. 2015). Weitere Berichte von heterozygoten Mutationen im *HMGA2* Gen bei Patienten mit einem SRS-Phänotyp folgten. (Abi Habib et al. 2018; Costain et al. 2018; Heldt et al. 2018; Leszinski et al. 2018).

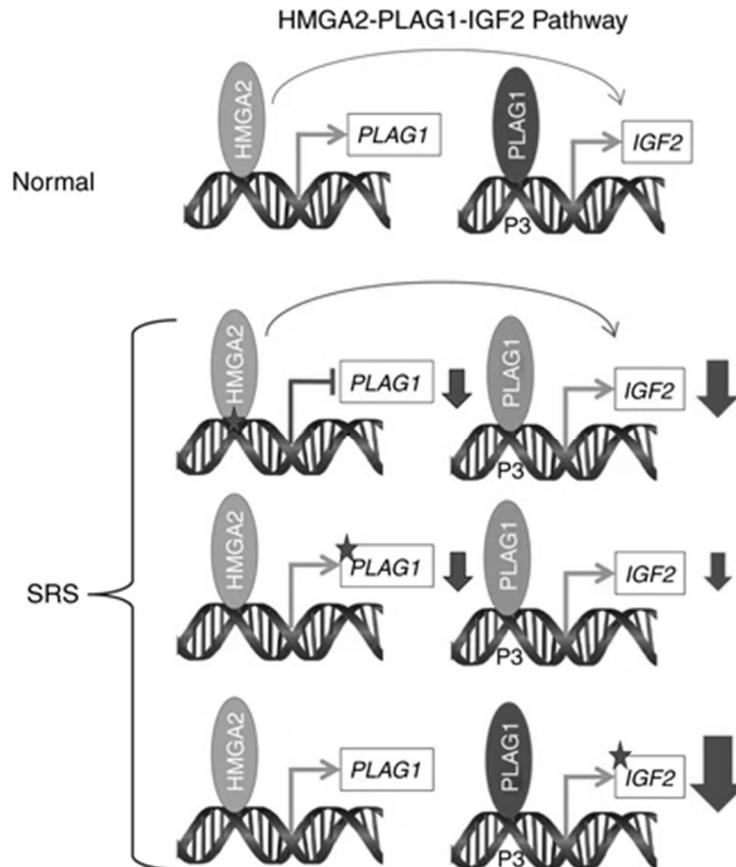


Abbildung 2 HMGA2-PLAG1-IGF2-Signalweg Dargestellt ist der HMGA2-PLAG1-IGF2-Signalweg normal und beim SRS. Sternchen stehen für die beeinträchtigte Expression von PLAG1, HMGA2 oder IGF2. Die großen Pfeile symbolisieren das Ausmaß der herabgesetzten Expression von IGF2 (Abi Habib et al. 2018)

1.1.2 Die Klinik des SRS

Das SRS ist gekennzeichnet durch bestimmte Hauptmerkmale, wie eine intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR), ein fehlendes Aufholwachstum und Untergewicht. Zu den weiteren morphologischen Besonderheiten zählen eine Körperasymmetrie, ein charakteristisches dreieckförmiges Gesicht mit großer, vorspringender Stirn und schmalem Kinn, nach unten gerichtete Mundwinkel und eine Klinodaktylie und Brachydaktylie des fünften Fingers. Seltener werden eine Vier-Finger-Furche, eine Syndaktylie, Ohranomalien, eine muskuläre Hypotrophie, psychomotorische Retardierung, hohe Stimme, Café-au-lait Flecken, genitale Anomalien, eine Zahnfehlstellung und eine frühe oder vorzeitige Pubertät beschrieben (Wollmann et al. 1995).

Das Spektrum reicht von Patienten mit phänotypisch kaum diagnostizierbarem SRS bis hin zu schwer betroffenen Patienten mit klinischem Vollbild (Eggermann et al. 2009b).

Wachstum:

Es gibt nicht viele in der Literatur beschriebene Patienten, die ihre Erwachsenenkörperhöhe erreicht haben, und der zunehmende Einsatz der Wachstumshormon-Therapie erschwert es, den natürlichen Wachstumsverlauf des SRS zu untersuchen. Derzeit stehen zur Evaluierung des natürlichen Wachstums und Vorhersage der Erwachsenenkörperhöhe von Kindern mit SRS die von Wollmann et al. erarbeiteten Wachstumskurven zur Verfügung (Wollmann et al. 1995). Typischerweise werden die meisten Kinder mit SRS schon pränatal mit einer progredienten IUGR auffällig und werden dann zu klein für ihr Reifealter (Small for Gestational Age; SGA) geboren. Definitionsgemäß ist dies der Fall, wenn die Geburtsgröße oder das Geburtsgewicht 2 Standardabweichungen (standard deviation, SD) unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung liegt. Bei 78 % der Kinder mit molekulargenetisch nachgewiesenem SRS liegt mit großer Variationsbreite ein Geburtsgewicht ≤ -2 SDS (Standard Deviation Score) vor. Kinder mit einer Hypomethylierung der ICR1 haben häufig ein noch geringeres Geburtsgewicht als Kinder mit einer mUPD7 (Wakeling et al. 2010). Während der Kindheit wachsen Kinder mit SRS mit einer niedrig-normalen Wachstumsgeschwindigkeit fast parallel zur dritten Perzentile, in der Regel ohne Aufholwachstum (Wollmann et al. 1995).

Das Knochenalter der Patienten mit SRS ist meist verzögert. Der typische Wachstumsschub in der Pubertät ist bei Kindern mit SRS jedoch vermindert und das Knochenalter schreitet typischerweise ab einem Alter von 8-9 Jahren rasch fort (Wakeling et al. 2016). Die Patienten erreichen schließlich eine mittlere Erwachsenenkörperhöhe von 140 cm für Frauen und 151 cm für Männer. Das liegt -4 SDS unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung und bedeutet ein erhebliches Handicap für die Betroffenen (Wollmann et al. 1995).

Gewicht:

Analog zu den Wachstumsproblemen leiden Kinder mit SRS häufig unter einer Gedeihstörung und haben allgemein wenig Fett- und Muskelgewebe. Kinder mit einer Hypomethylierung der *ICR1* sind im Vergleich zu Kindern mit einer mUPD7 stärker davon betroffen (Binder et al. 2008). Der Body Mass Index (BMI) liegt bei allen Patienten meist unter ≤ -2 SDS (Netchine et al. 2007). Erwachsene erreichen selten einen BMI über 25 kg/m² (Binder et al. 2011). Ernährungsprobleme sind assoziiert und besonders in den ersten Lebenswochen erfordern diese häufig eine Fütterung über eine nasogastrale Sonde. Gastrointestinale Probleme wie ein gastroösophagealer Reflux in der frühen Kindheit, auch über das erste Lebensjahr hinausgehend, sind typisch (Blissett et al. 2001; Anderson et al. 2002; Netchine et al. 2007; Marsaud et al. 2015).

Pubertät:

Kinder mit SRS haben eine regelrechte Pubertät mit Beginn bei Mädchen (M) mit 8-13 Jahren und bei Jungen (J) mit 9-14 Jahre. Allerdings wird beobachtet, dass sie im Vergleich zur Normalbevölkerung früh beginnt und schnell voranschreitet (Latronico et al. 2016). Eine frühe und schnell voranschreitende Pubertät bedeutet auch eine schnellere Knochenalterreifung, verbunden mit einem geringeren Wachstumsschub während der Pubertät und damit einer niedrigeren Erwachsenenkörperhöhe. Smeets et al. sieht einen signifikant früheren Beginn der Pubertät bei Kindern mit SRS im Gegensatz zu nichtsyndromalen SGA-geborenen Kindern (Mädchen 10,2 vs. 11,2 Jahre und Jungen 11,4 vs. 12,0 Jahre; (Smeets, C C J et al. 2016). Fälle von Pubertas praecox, der Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale unter 8 Jahren bei Mädchen und unter 9 Jahren bei Jungen, sind auch in weiteren Studien beschrieben. Binder et al. fand in seiner Kohorte von 62 Patienten mit SRS einen Anteil von 13 % (Le Goff, J Y et al. 1977; Binder et al. 2017).

1.1.3 Die Epidemiologie des SRS

Bisher wurden weit mehr als 400 Fälle in der Literatur beschrieben. Auf Grund der sehr variablen Klinik ist eine Aussage zur Häufigkeit schwer zu treffen und das Syndrom wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Die geschätzte Inzidenz liegt weltweit bei 1 zu 30.000 bis 1 zu 100.000 Geburten (Toutain A. 2007; Abu-Amero et al. 2008). Eine Studie aus Estland zeigte eine geschätzte Inzidenz von ca. 1 zu 70.000 bei SRS mit molekulargenetischen Nachweis (Yakoreva et al. 2019). Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen.

1.1.4 Die Diagnose des SRS

Die Diagnosestellung wird durch die ausgeprägte klinische Variabilität und den häufigen Verlust der SRS-typischen Gesichtszüge jenseits der frühen Kindheit erschwert. Besonders bei geringer Ausprägung bedarf sie des Urteils eines erfahrenen Klinikern. Molekulargenetische Analysen verschaffen Gewissheit, ersetzen jedoch nicht die primäre klinische Einordnung. Hierfür wurden verschiedene Diagnosekriterien entwickelt, die auf den am häufigsten vorkommenden Charakteristika des SRS basieren.

Price et al. konzentriert sich auf fünf Hauptkriterien: Ein geringes Geburtsgewicht und eine geringe postnatale Körperhöhe ≤ -2 SDS des Bevölkerungsdurchschnitts, eine relative Makrozephalie, klassische Gesichtszüge und eine Körperasymmetrie. Ihre Patienten mit klassischem SRS erfüllten mindestens vier dieser Kriterien (Price et al. 1999).

Bartholdi et al. entwickelte einen Score mit 15 Punkten, der damit auch den Schweregrad der Krankheitsausprägung ausdrücken sollte (Bartholdi et al. 2009).

Bei einem sehr hohen Vorkommen von Ernährungsproblemen unter den Patienten mit SRS integrierten Netchine et al. diese als Einzige in ihren Score. Zusätzlich reduzierten sie die klassischen Gesichtszüge als Diagnosekriterium auf die prominente Stirn. Sie wiesen darauf hin, dass diese vor dem dritten Lebensjahr evaluiert werden sollen, da sie sich später verlieren können (Netchine et al. 2007).

Azzi et al. präsentierte 2015 das Netchine-Harbison Clinical Scoring System (NH-CSS). Der Score wurde als Einziger auf Basis von prospektiv gewonnenen Daten überprüft. Es gibt sechs den anderen Scores ähnliche Kriterien: SGA, also Geburtsgewicht und/oder -länge ≤ -2 SDS; postnatale Wachstumsverzögerung (Körperhöhe ≤ -2 SDS); relative Makrozephalie bei Geburt; Körperasymmetrie; Fütterungsschwierigkeiten und/oder BMI ≤ -2 SDS bei Kleinkindern; prominente Stirn im Alter von 1-3 Jahren. Der Score erreichte bei der Begutachtung von vorselektierten SGA-geborenen Kindern eine Sensitivität von 98 % und einen negativen prädiktiven Wert von 89 % (Azzi et al. 2015). Somit wird es unwahrscheinlich, dass ein Kind, das weniger als vier Kriterien aufweist, dennoch ein SRS hat. Die Spezifität ist jedoch mit 36% niedrig. Die jeweiligen Erstbeschreiber der Scores zeigten, dass durch eine strikte Anwendung ihrer Scores die klinische Diagnose SRS relativ zuverlässig ausgeschlossen werden konnte. Die Vielzahl der vorgeschlagenen Scores lässt jedoch an ihrer Wertigkeit zweifeln. Die Etablierung eines einzigen gemeinsamen Scores ist schwierig, gerade auch im Hinblick darauf, mildere Phänotypen zu übersehen. Auf den neu vorgeschlagene Netchine-Harbison-Score hat sich eine internationale Expertenkommission geeinigt (Wakeling et al. 2016).

Clinical criteria	Definition
SGA (birth weight and/or birth length)	≤ -2 SDS for gestational age
Postnatal growth failure	Height at 24 \pm 1 months ≤ -2 SDS or height ≤ -2 SDS below mid-parental target height
Relative macrocephaly at birth	Head circumference at birth ≥ 1.5 SDS above birth weight and/or length SDS
Protruding forehead*	Forehead projecting beyond the facial plane on a side view as a toddler (1–3 years)
Body asymmetry	LLD of ≥ 0.5 cm or arm asymmetry or LLD < 0.5 cm with at least two other asymmetrical body parts (one non-face)
Feeding difficulties and/or low BMI	BMI ≤ -2 SDS at 24 months or current use of a feeding tube or cyproheptadine for appetite stimulation

Abbildung 3 Die klinischen Kriterien des Netchine-Harbison-Score

Die klinische Diagnose wird in Betracht gezogen, wenn ein Patient mindestens vier von sechs Kriterien erfüllt. Wenn alle molekulargenetischen Tests unauffällig sind, Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden, die Patienten mindestens vier von 6 Kriterien erfüllen, inklusive einer prominenten Stirn und relativer Makrozephalie, sollte die Diagnose Silver-Russell Syndrom gestellt werden. LLD leg length discrepancy (Wakeling et al. 2016)

1.1.5 Künstliche Befruchtung als Ursache für das SRS

Obwohl In-vitro-Fertilisation grundsätzlich als sicher gilt, werden hierunter häufiger Kinder mit geringem Geburtsgewicht geboren. Es gibt verschiedene Studien, die einen Zusammenhang von Imprinting Krankheiten, wie dem BWS oder Angelman Syndrom, mit künstlicher Befruchtung vermuten (Maher 2005). Diese Ergebnisse stehen mit den Berichten über Imprinting Defekte in Tierexperimenten nach In-vivo-Embryokultur in Einklang. Es gibt einzelne Fallberichte von SRS nach künstlicher Befruchtung (Svensson et al. 2005; Bliet et al. 2006; Kagami et al. 2007; Wakeling et al. 2010; Fuke et al. 2013). Der genaue Mechanismus ist noch unklar. Möglich ist, dass die Embryonenkultur an sich die Ursache ist, oder dass Patienten mit Fertilitätsproblemen grundsätzlich ein höheres Risiko haben, aberrant methylierte Gene zu übertragen (Abu-Amero et al. 2008; Owen und Segars 2009; Wakeling 2011).

1.2 Die IGF-Achse und die Bedeutung für das Wachstum

Die IGF-Signalkette hat für das embryonale und postnatale Wachstum eine fundamentale Bedeutung. Sie reguliert Differenzierungs-, Migrations-, Reparatur- und metabolische Prozesse. Das komplexe System besteht aus zwei Liganden (IGF-1 und IGF-2), zwei Membranrezeptoren (IGF1R und IGF2R), einer Gruppe von mindestens sechs IGF-Bindungsproteinen (IGFBP 1-6), sowie einigen IGFBP-assoziierten Proteasen, welche die biologische Aktivität von IGF in verschiedenen Geweben regulieren. IGF-1 und IGF-2 besitzen eine hohe Sequenzhomologie zu Insulin und wirken als Wachstumsfaktoren. Sie werden in Leberzellen, aber auch in fast jedem anderen Gewebe produziert und wirken dort auto- oder parakrin (Dupont und Holzenberger 2003).

1.2.1 Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

IGF-1 gilt als bedeutendster Faktor des postnatalen Wachstums und wird hauptsächlich von den Leberzellen nach Stimulation mit Wachstumshormon und anderen Faktoren sezerniert. Er reguliert metabolische Prozesse wie den

Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel und lässt durch seine insulinähnliche Wirkung Glukose in Muskel- und Fettzellen aufnehmen und hemmt die Lipolyse (Sjogren et al. 2001). Neben dem Wachstumshormon stimulieren hauptsächlich Insulin und der Ernährungsstatus die Sekretion von IGF-1 (Le Roith 2003). IGF-1 selbst reguliert wiederum die Ausschüttung des Wachstumshormons im Hypophysenvorderlappen über ein negatives Feedback an Hypothalamus und Hypophyse (Dupont und Holzenberger 2003).

1.2.2 Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP)

Die IGFBP regulieren die Serumspiegel von IGF-1 und IGF-2 und können deren Wirkung potenzieren oder inhibieren. Weiterhin können sie das gebundene IGF aus der Blutbahn über die Kapillarschranke in das umgebende Zielgewebe transportieren (Zapf 1995). IGFBP-3 ist das größte IGF-Reservoir im Serum und liegt in einem ternären Komplex mit Acid Labile Subunit (ALS) vor. ALS, im ternären Komplex gebunden, verhindert, dass IGF-1 und IGF-2 die Endothelschranke passieren und dort ihre Wirkung entfalten. Damit erhöht sich die Halbwertszeit der IGF im Blut (Boisclair et al. 2001).

IGF-1 und IGFBP-3 reflektieren die integrierte Wachstumshormonsekretion des Organismus, da die Produktion in der Leber durch das Wachstumshormon (engl. Growth Hormone, GH) stimuliert wird. Sie können dadurch zur Erfolgskontrolle der GH-Substitutionstherapie und zur Evaluierung von Wachstumsstörungen herangezogen werden (Blum und Ranke 1990).

1.2.3 IGF-1 und IGFBP-3-Serumspiegel:

Um die Plasmahalbwertszeit von IGF-1 in freier Form von wenigen Minuten auf ungefähr 16 h zu verlängern, ist IGF-1 zu 95 % an IGFBP (Insulin-like growth factor binding proteins), insbesondere IGFBP-3 gebunden (Jones und Clemmons 1995). Die IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel sind altersabhängig: Am niedrigsten sind sie bei Geburt, steigen dann während der Kindheit bis zu einem Maximum in der Pubertät an und fallen im Erwachsenenalter wieder ab (Dupont und Holzenberger 2003).

Wird die leberspezifische IGF-1 Produktion in Mäusen gestört, sinkt der IGF-1 Serumspiegel um 75 %. Dies hat jedoch nur Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Fettmetabolismus und kaum auf das postnatale Wachstum. Das weist darauf hin, dass das extrahepatisch produzierte IGF-1 und seine auto- und parakrine Wirkung eine sehr große Bedeutung für das Körperwachstum in Mäusen hat (Sjogren et al. 2001; Dupont und Holzenberger 2003).

1.2.4 IGF-1, IGFBP-3 und das SRS

Hohe IGF-1-Spiegel, iatrogen hervorgerufen durch eine GH-Therapie, bei SGA-geborenen Kindern sind mit einer geringen Insulinsensitivität assoziiert (Jensen et al. 2013). Bei präpubertären Kindern mit SRS mit einer Hypomethylierung der ICR1 sind die IGF-1-Serumspiegel und die IGFBP-3-Spiegel inadäquat hoch, im Gegensatz zu Kindern mit einer mUPD7 oder nichtsyndromalen, SGA-geborenen Kindern. (Binder et al. 2008; Bruce et al. 2009; Azzi et al. 2015; Smeets, C C J et al. 2016). Eine zumindest partielle IGF-1-Resistenz bei Patienten mit SRS mit Hypomethylierung der ICR1 scheint wahrscheinlich, auch wenn Iliev et al. dies im in-vitro Experiment mit kultivierten Hautfibroblasten nicht nachweisen konnte. (Binder et al. 2008; Iliev et al. 2014). Mit einer Standarddosierung von GH können die IGF-1-Spiegel bei Kindern mit SRS signifikant über die Referenzwerte steigen (Smeets, C C J et al. 2016). Das möglicherweise erhöhte metabolische Risiko muss bei der GH-Therapie beachtet werden. Um mit IGF-1 aber verlässlich die GH-Therapie bei Kindern mit SRS überwachen zu können, bedarf es weiterer Studien.

1.2.5 Insulin-like growth factor 2 (IGF-2)

IGF-2 ist ein wichtiger Faktor für das embryonale und fetale Wachstum. Er beeinflusst die Plazentagröße, den Nährstofftransfer über die Plazenta von der Mutter zum Kind und beeinflusst damit das Geburtsgewicht. Die Spiegel sind vorgeburtlich am höchsten (Gicquel und Le Bouc 2006; Nordin et al. 2014). Die Expression von IGF-2 wird über genetisches Imprinting reguliert. Das heißt IGF-2 wird unbeteiligt des maternalen Allels nur vom paternalen Allel transkribiert (s. Kapitel „Hypomethylierung der ICR 1, (Dupont und Holzenberger 2003). In adul-

ten Mäusen gibt es kaum mehr Expression von IGF-2, da dann ein spezifischer Promoter fehlt. Beim Menschen ist IGF-2 weiterhin in verschiedenen Geweben nachweisbar. Jedoch gilt IGF-1 als bedeutendster postnataler Wachstumsfaktor. Die Wirkung auf das Wachstum von IGF-2 entfaltet sich hingegen wahrscheinlich vorrangig pränatal (Kannenbergh et al. 2012). IGF-2 nimmt entscheidend Einfluss auf die Körpergröße. Bei einer biallelischen oder paternalen Störung des IGF2-Gens im Mausmodell sind die Tiere um 30-40 % kleiner als der Wildtyp (DeChiara et al. 1990). Eine fetale Programmierung des Organismus durch einen schweren fetalen IGF-2 Mangel wie beim SRS, mit fortbestehendem Effekt auf das postnatale Wachstum, ist denkbar (Godfrey und Barker 2001; Begemann et al. 2015).

IGF-2 wird wie IGF-1 hauptsächlich in der Leber gebildet und gelangt über die Blutbahn an den Zielort. Es wird aber auch vor Ort im Gewebe produziert und entfaltet seine Wirkung auto- oder parakrin. Die Produktion wie auch der stabile postpubertäre IGF-2-Serumspiegel sind wachstumshormonunabhängig.

1.2.6 IGF-Rezeptoren

IGF-1 und IGF-2 interagieren mit den verschiedensten Rezeptoren an der Zelloberfläche, die alleine oder in unterschiedlichen Kombinationen auf der Zielzelle vorhanden sein können. Der wichtigste Rezeptor für die essentielle biologische Wirkung von IGF-1 und IGF-2 ist der IGF-1-Rezeptor (IGF1R), welcher dem Insulinrezeptor sehr ähnlich ist (Ullrich et al. 1986; Dupont und Holzenberger 2003). Der primäre Effekt bei Aktivierung des IGF1R ist eine DNA- und RNA-Synthese, Zellproliferation, -migration, -differenzierung und Apoptoseinhibition (O'Dell und Day 1998). IGF-1 bindet hauptsächlich an den IGF1R und mit geringerer Affinität an den Insulin- und IGF-2-Rezeptor. IGF-2 wirkt ebenso über den IGF1R. Der IGF2R wirkt wahrscheinlich als Signalinhibitor, denn er hat keine intrazelluläre Signaltransduktion. Durch Internalisierung und den anschließenden lysosomalen Abbau von IGF-2 wird die Wirksamkeit von IGF-2 durch Bindung an IGF2R down-reguliert (O'Dell und Day 1998).

1.3 Die Wachstumshormontherapie mit Bedeutung für das SRS

1.3.1 Das Wachstumshormon

Das endogene Wachstumshormon wird in den α -Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert und gespeichert. Seine Elimination erfolgt über die Leber, die Niere und im peripheren Gewebe (Brunton et al. 2011). Die Ausschüttung wird hormonell über die im Hypothalamus produzierten Hormone Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH) und Growth-Hormone-Releasing-Inhibiting-Hormone (GHRH)/Somatostatin gesteuert und erfolgt pulsatil in drei bis sechs Peaks pro 24 h, mit einem Maximum während der Tiefschlafphasen. Die Amplitude und Frequenz wird über eine Reihe komplexer Stimuli wie Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Ernährung, Schlaf, körperliche Anstrengung u.a. geregelt. (Hartman et al. 1993)

1.3.2 Die Wirkung von GH und IGF auf das longitudinale Knochenwachstum

Die Regulation des postnatalen Knochenwachstums ist komplex. Genetische Faktoren, die Ernährung und Hormone wie GH, IGF-1, Glukokortikoide, Sexualhormone und Schilddrüsenhormone nehmen darauf Einfluss. Longitudinales Wachstum entsteht durch Chondrozytenproliferation und enchondraler Ossifikation in der epiphysären Wachstumsfuge. GH ist essentiell für den Knochenauf- und -abbau, langfristig aber fördert es den Knochenaufbau. GH wirkt direkt auf die GH-Rezeptoren und stimuliert die Prächondrozytenproliferation. Weiterhin induziert es die auto- und parakrine Produktion von IGF-1, vor allem in den Knochen und Muskeln und dessen Produktion in der Leber. IGF-1 wiederum fördert die klonale Vermehrung der von GH stimulierten Zellen in der Proliferationszone. Zusammen erwirken die Hormone ein Längenwachstum des Knochens (Inzucchi und Robbins 1994; Nilsson et al. 1994; Ohlsson et al. 1998). Die Wachstumsgeschwindigkeit des Längenwachstums ist im ersten Lebensjahr am größten, fällt in der Kindheit ab um dann in der Pubertät nochmal anzusteigen. Nach der Pubertät ist mit dem Schluss der Epiphysenfugen das Wachstum abgeschlossen (Tanner et al. 1966a).

1.3.2 Die Wachstumshormontherapie

Nach gut 30 Jahren Erfahrung in der GH-Therapie für Kinder mit GH-Mangel (Tanner und Ham 1969; Lee et al. 1974; Zegher und Hokken-Koelega 2005) ist rekombinantes humanes GH (rhGH) mittlerweile auch als Therapie für SGA-Kinder allgemein anerkannt. Molekularbiologisch hergestelltes GH wird von dem Bakterium *E. coli* synthetisiert (Goeddel et al. 1979) und kann die selben biologischen Effekte wie endogen synthetisiertes GH erzeugen (Ranke und Bierich 1987). In den USA wurde die rhGH-Therapie für SGA-Kinder im Jahre 2001 zugelassen, zwei Jahre später folgte Europa. In den Zulassungsstudien wurden zahlreiche Kinder mit SRS behandelt. Beim SRS konnte sich die rhGH-Therapie damit durchsetzen, so dass unbehandelte Patienten heutzutage selten geworden sind.

Wirkung:

Neben der wachstumsfördernden Wirkung zeigt die Therapie mit GH noch weitere Vorteile bei Kindern mit SRS: eine Normalisierung des Gewichts (Reinehr et al. 2014), Appetitsteigerung, eine Normalisierung des Lipidprofils und Stimulation der Lipolyse, ein anaboler Effekt auf die Muskulatur, eine Stimulation des Knochenwachstums und Erhöhung der Knochendichte, eine Verbesserung der motorischen Entwicklung, eine erhöhte Proteinsynthese sowie positive Effekte auf die Psyche durch den Größengewinn im Sinne von Verhaltensänderung und verbesserter Selbstwahrnehmung (Willemsen et al. 2007; Schweizer et al. 2008; Behrends 2010; Wakeling 2011).

Unerwünschte Wirkungen:

Früher war die einzige Quelle für das humane Wachstumshormon die Hypophyse von Verstorbenen. Da hiermit die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit übertragen werden konnte, wurde dies 1985 weltweit verboten.

Mit der Entdeckung des molekularbiologisch gewonnenen GH stehen heute andere unerwünschte Wirkungen im Vordergrund. Eine Zunahme der

Diabeteshäufigkeit scheint sich jedoch auf Risikogruppen wie das Turner-Syndrom oder sehr adipöse Patienten mit genetischer Belastung zu konzentrieren (Cutfield et al. 2000; van Dijk et al. 2007). Die Wahrscheinlichkeit für de novo Krebserkrankungen wie Leukämien, ZNS-Tumore und solide Tumore ist allgemein bei Kindern ohne Risikofaktoren nicht erhöht (Blethen et al. 1996; Maneatis et al. 2000). Auf unerwünschte Wirkungen wie ein Pseudotumor cerebri (vor allem zu Beginn der Therapie) oder orthopädische Probleme wie einer Epiphysiolysis capitis femoris und Progression einer Skoliose muss bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen dennoch geachtet werden. Insgesamt sind unerwünschte Wirkungen mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1:1000 selten (Carel und Butler 2010). Die EMA (European Medicines Agency) konnte bei strikter Einhaltung von Indikations- und Dosierungsempfehlungen dem rhGH ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zuschreiben.

Dosierung und Applikation:

Eine Empfehlung für die optimale Dosierung der GH-Therapie ist historisch begründet und variiert im internationalen Vergleich. Die EMA empfiehlt eine Dosis von 35 µg/kg/d für SGA-geborene Kinder ab 4 Jahren, dabei sollte die Dosis von 50 µg/kg/d nicht überschritten werden um das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren. Die US Food and Drug Administration empfiehlt eine Dosis von 70 µg/kg/d ab einem Alter von zwei Jahren. Die International Society of Pediatric Endocrinology und die Growth Hormone Research Society schlägt eine Dosis von 35-70 µg/kg/d vor, mit einer höheren Dosis für stärker wachstumsverzögerte Kinder. Sie befürwortet eine frühzeitige Therapie mit GH (2-4 Jahre) für SGA-geborene Kinder und starker Wachstumsverzögerung ($\leq -2,5$ SDS) (Clayton et al. 2007). Die subkutane Applikation sollte abends erfolgen um das physiologische Sekretionsprofil zu imitieren (Jorgensen et al. 1990).

1.3.3 Die Wachstumshormontherapie und das SRS

Kinder mit SRS haben keinen Wachstumshormonmangel. Es kann zudem vor der Therapie keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Patient auf die GH-Therapie anspricht.

Einige klinische Studien weisen nach, dass eine pharmakologisch dosierte Wachstumshormontherapie bei SGA-geborenen Kindern zu größerem Wachstum führt und eine Verbesserung der vorhergesagten Erwachsenenkörperhöhe um 7-11 cm bringt (Albertsson-Wikland 1989; Chernausek et al. 1996; Albertsson-Wikland und Karlberg 1997; Ranke und Lindberg 2010; Jensen et al. 2014). In der Literatur gibt es bisher aber trotzdem nur sehr wenige Berichte über das Outcome von speziell mit GH-behandelten Patienten mit SRS. Bedingt durch die Seltenheit des Syndroms haben nur wenige Zentren weltweit Langzeiterfahrung in der Therapie von Kindern mit SRS. Die Berichte basieren meist auf einer nur geringen Patientenzahl, die Diagnose wurde klinisch gestellt und es fehlt eine systematische genetische Testung.

Tanner et al. war der Erste, der 1969 zwei Kinder mit SRS mit Wachstumshormontherapie behandelte (Tanner und Ham 1969).

In einer Studie von Binder et al. fiel auf, dass mit GH behandelte Kinder mit mUPD7 im Vergleich zu denen mit einer Hypomethylierung der ICR1 ein signifikant höheres Aufholwachstum (+2,5 vs. +1,4 SDS) nach drei Therapiejahren zeigten (Binder et al. 2008).

Die erste Langzeitstudie wurde von einer Gruppe aus England veröffentlicht und basiert auf einer kleinen Gruppe aus 26 mit rhGH behandelten Patienten mit SRS. Die Patienten erreichten zum Teil nur annähernd ihre Erwachsenenkörperhöhe und waren kaum epigenotypisiert (Toumba et al. 2010).

Es gibt Analysen von zwei Datenbanken einer Postmarketing-Überwachung (Chernausek et al. 1996; Ranke und Lindberg 2010). Die US-amerikanische Studie der National Cooperative Growth Study (NCGS) analysierte die Wachstumsdaten von Kindern mit IUGR, welche vier Jahre mit GH behandelt wurden.

Sie lässt jedoch keine Unterscheidung zwischen dem SRS und einem primordialen Kleinwuchs. Es wurden keine strikten Diagnosekriterien für das SRS angewandt (Chernausk et al. 1996).

Ein Bericht der internationalen Wachstumsdatenbank KIGS von Pfizer basiert auf der Analyse von 3164 Kindern, von denen 501 Kinder ein SRS haben sollen (Ranke und Lindberg 2010). Dieser im Vergleich zur Literatur unüblich hohe Anteil an Kindern mit SRS lässt eine korrekte Diagnosestellung unwahrscheinlich erscheinen.

Eine Studie aus den Niederlanden verglich das Wachstum von 62 Kindern mit SRS mit 227 kleinen, nichtsyndromalen Kindern, die SGA geboren wurden. Alle Kinder wurden mit Wachstumshormon behandelt und ein Teil mit GnRH-Analoga (Gonadotropin Releasing Hormon). Die Kinder mit SRS waren epigenotypisiert. Es fehlt eine Unterscheidung der Ergebnisse zwischen Mädchen und Jungen (Smeets, C C J et al. 2016).

1.4 Die pubertätsbremsende Therapie

Hat die Pubertät erst einmal begonnen, hat die rhGH-Therapie nur noch einen sehr eingeschränkten Effekt auf das Wachstum. Östrogene sind bei beiden Geschlechtern ausschlaggebend für die Reifung und den Schluss der Epiphysenfugen (Cutler, G B Jr 1997; Nilsson und Baron 2004). Dies ist bei Mädchen mit 16-17 Jahren, bei Jungen mit 17-18 Jahren abgeschlossen. Der Pubertätsbeginn liegt für Mädchen bei 8-13 Jahren und für Jungen bei 9-14 Jahren (Latronico et al. 2016). Bei Kindern mit SRS scheint die Pubertät früher zu beginnen und schnell voranzuschreiten (Wakeling et al. 2016). Ist ein Kind bei Eintritt in die Pubertät weiterhin deutlich zu klein, kann der Zeitraum des präpubertären Wachstums mit GnRH-Analoga verlängert werden. GnRH-Analoga bewirken eine Down-Regulation der hypophysären GnRH-Rezeptoren, was zu einer verminderten Ausschüttung von Gonadotropinen führt, wodurch die Pubertät gebremst wird. Der Effekt auf die Erwachsenenkörperhöhe bei einer Kombination von GH und GnRH ist noch un-

geklärt und die uneingeschränkte Anwendung von GnRH-Analoga umstritten. In den Studien von Binder et al. und Smeets et al. wurde ein positiver Effekt auf den pubertären Wachstumsschub von Mädchen, die mit GnRHa (Gonadotropin Releasing Hormon Analoga) therapiert wurden, gezeigt (Smeets, C C J et al. 2016; Binder et al. 2017). Auf Grund der unerwünschten Wirkungen wie die eventuelle Verminderung der Knochendichte und der hohen Therapiekosten ist ein sorgfältiges Abwägen des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für den Therapiebeginn maßgebend (Yanovski et al. 2003; van Gool, Sandy A et al. 2007; Lem et al. 2012).

1.5 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit sollte die Frage klären, wie sich die Therapie mit Wachstumshormon auf die Erwachsenenkörperhöhe von Patienten mit Silver-Russell Syndrom auswirkt und Faktoren ermitteln, die dies beeinflussen.

Ein Kollektiv an behandelten und unbehandelten Patienten mit Silver-Russell Syndrom wurde verglichen. Es wurde die Entwicklung von Körperhöhe und Körpergewicht unter dem Einfluss von Wachstumshormon und teilweise GnRH-Analoga untersucht. Die genetische Zielgröße, Geschlecht, GH-Dosierung und GnRHα-Therapie wurden als Einflussfaktoren geprüft. Ein besonderes Augenmerk lag auf dem Einfluss des Epigenotyps.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der Studie wurde aus den pädiatrisch-endokrिनologischen Sprechstunden der Universitätskliniken Tübingen, Bonn und Zürich gewonnen. Die Daten der Patienten waren in Krankenakten dokumentiert. Die Kinder wurden im halbjährlichen bis jährlichen Abstand mit einer Toleranz von ± 2 Monaten von erfahrenen, pädiatrischen Endokrinologen untersucht. Es wurde ihre pubertäre Entwicklung überwacht, sowie die Körperhöhe und das Körpergewicht bestimmt. Die Daten wurden im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in den Jahren 1970 bis 2009 erhoben.

2.1.1 Behandelte Patienten

Es wurden alle Patienten mit SRS aus der Abteilung Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Tübingen retrospektiv untersucht, welche in den Jahren 1982 bis 2012 mit rekombinant hergestellten Wachstumshormon behandelt wurden.

Die Auswahl erfolgte anhand SRS-spezifischer klinischer und molekulargenetischer Kriterien.

2.1.2 Unbehandelte Patienten

Die Kontrollgruppe durfte weder eine Wachstumshormon- noch eine GnRH-Analoga-Therapie erhalten haben. Die Patienten wurden in der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Tübingen in den Jahren 1970 bis 2009 betreut. Weiterhin stammten die Patienten aus einer Kooperation mit Prof. Dr. Joachim Wölfle aus dem Universitätsklinikum Bonn. Sie waren dort in den Jahren 1978 bis 2009 in Betreuung. Zudem gab es weitere Patienten aus der Literatur aus dem Universitätsspital Zürich in der Schweiz, detailliert beschrieben in einer Veröffentlichung von Angehrn et al. (Angehrn et al. 1979).

2.1.3 Einschlusskriterien

Unsere Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn die Diagnosekriterien nach Price et al. erfüllt waren (Price et al. 1999). Klinisch mussten eine intrauterine Wachstumsverzögerung, ein fehlendes Aufholwachstum nach Geburt und mindestens zwei der folgenden drei Kriterien vorliegen:

- Große, vorspringende Stirn und schmales Kinn (dreieckige Gesichtsforn)
- Relative Makrozephalie
- Körperasymmetrie (Price et al. 1999)

Intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR) bedeutete, dass das Kind ein Geburtsgewicht oder eine Körperlänge ≤ -2 SDS hatte (Niklasson et al. 1991). Analog bedeutete ein fehlendes Aufholwachstum, dass eine verminderte Körperhöhe ≤ -2 SDS bei Diagnose bestand.

Weiterhin mussten die Patienten ihre Erwachsenenkörperhöhe erreicht haben. Dies wurde definiert als Wachstumsgeschwindigkeit von weniger als 0,5 cm innerhalb von sechs Monaten oder wenn die Patienten bei der letzten Messung älter als 18 Jahre waren.

Es wurde gefordert, dass sowohl die genetische Zielgröße (Berechnung s. Methoden), wie auch der Pubertätsbeginn (Definition s. Methoden) bekannt waren. Konnte nur ein Parameter von diesen beiden gefunden werden, war eine Aufnahme in die Studie trotzdem möglich.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Patienten mit klinischen und genetischen Merkmalen, die nicht mit dem SRS vereinbar waren, beziehungsweise deutlich auf ein anderes Syndrom als das SRS hinwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Ebenso wurden jene ausgeschlossen, bei denen eine weitere Erkrankung vorlag, die das Wachstum beeinflussen konnte.

2.2. Methoden

2.2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Untersuchung ist eine gemischt retrospektive und prospektive, dizentrische Studie.

Ein Ethikantrag wurde gestellt und von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen am 28.07.2011 positiv beschieden (Projekt-nummer 377/2011BO2).

2.2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den Krankenakten aus dem Archiv des Universitätsklinikums Tübingen und in Form einer prospektiven Datenerhebung mit schriftlicher Befragung der Patienten. In Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) wurden die Daten erfasst, sowie Tabellen und Diagramme erstellt.

Retrospektive Datenerhebung:

In den Krankenakten fanden sich Anamnese, Laborwerte, Ergebnisse zu molekulargenetischen Untersuchungen, Briefe zur Vorgeschichte und intern und extern erhobene ärztliche Befunde.

Folgende Daten wurden, wenn vorhanden, für alle Patienten erfasst: Geburtsgewicht, Länge bei Geburt, Kopfumfang bei Geburt, klinische Charakteristika (Gesichtsform dreieckig, herabhängende Mundwinkel, dysplastische Ohren, SRS-typisches Gesicht, Asymmetrie, Klino-/Brachydaktylie Finger V, Vierfingerfurche, Café-au-lait Flecken, nasogastrale Sonde nach Geburt), Gestationsalter, Größe, Gewicht, Knochenalter, Pubertätsstadien von der ersten bis zur letzten

Vorstellung in der Sprechstunde, Dosierung der rhGH-Therapie und GnRHa-Therapie mit Therapiebeginn und -ende (wenn erfolgt), Pubertätsdaten mit Alter bei Bruststadium B2, Menarche, Hodenvolumen erstmals mind. 4 ml, Start Pubarche, familiäre Zielgröße, Erwachsenenkörperhöhe, genetischer Befund.

Zudem wurden Serumkonzentrationen von maximalem GH bei Argininstimulationstest, Testosteron, Östradiol, Luteinisierendes Hormon und Follikelstimulierendes Hormon erfasst, aber in dieser Studie nicht ausgewertet.

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, lagen nicht alle Daten vollständig vor.

Prospektive Datenerhebung:

Da die Behandlung vieler Kinder vor Erreichen ihrer Erwachsenenkörperhöhe abgeschlossen war oder eine Weiterbehandlung in einem anderen Zentrum erfolgte, wurden für die Erhebung der noch fehlenden Daten Fragebögen versandt.

Hierfür wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe A bildeten die Patienten, die im Universitätsklinikum Tübingen oder einem anderen Zentrum mit Wachstumshormon behandelt wurden. Sie wurden nach der aktuellen Körperhöhe und ihrem Körpergewicht gefragt.

Gruppe B bestand aus den Patienten, die im Universitätsklinikum Tübingen betreut wurden, aber keine Wachstumshormone erhalten haben. Neben Körperhöhe und Körpergewicht sollte der Zeitpunkt der ersten Monatsblutung und der ersten Bartrasur angegeben werden.

In Gruppe C wurden all jene Patienten eingeordnet, die nicht sicher mit Wachstumshormon behandelt wurden. Dies war der Fall, wenn die Patienten nur im Universitätsklinikum Tübingen vorgestellt oder kurz betreut wurden und dann entweder nicht oder in anderen Zentren weiter behandelt wurden. Entsprechend

wurden sie zusätzlich zu den Parametern Körperhöhe, Körpergewicht und Pubertät gefragt, ob sie eine Behandlung mit Wachstumshormon oder Injektionen zur Unterdrückung der Pubertät erhielten.

Insgesamt wurden 44 Fragebögen versandt. 19 Fragebögen wurden direkt beantwortet. Für die fehlenden 25 Rückantworten wurden die entsprechenden Patienten erneut angeschrieben, von denen weitere sieben antworteten. Somit wurde ein Rücklauf von insgesamt 26 Fragebögen (61 %) erreicht.

Ein Anschreiben bestand aus:

- Einem Deckblatt mit dem Namen und dem Geburtsdatum des Patienten
- Einem persönlichen Anschreiben
- Einem Studienbogen für die Zuordnung des Patienten zu einer Studiennummer
- Einem Formblatt pseudonymisiert mittels Studiennummer zur Eintragung der Messwerte für Körperhöhe und Körpergewicht, Pubertätsdaten und bei Bedarf Information über GH/GnRHa-Behandlung
- Einer Einverständniserklärung in zweifacher Ausführung
- Einem Maßband aus Metall
- Einer detaillierten Anleitung zur Messung der Körperhöhe
- Einer Checkliste
- Einem frankierten Rückumschlag
- Einer gesonderten Nachfrage nach der Körperhöhe der Eltern zur Ermittlung der genetischen Zielgröße für zwei Patienten

Eine Kopie der Gruppe C findet sich im Anhang. Die Anschreiben der Gruppe A und B wurden analog verfasst.

2.2.3 Definition Vergleichszeitpunkt

Als Zeitpunkt zum primären Vergleich der Daten behandelter und unbehandelter Patienten wurde ein gemeinsames Alter bestimmt. Als Eintrittsalter in die Studie wurde das Alter bei Behandlungsbeginn der mit GH-therapierten Patienten gewählt und die Daten eines entsprechenden Alters der unbehandelten Patienten analog dazu erfasst. Das Alter der behandelten und unbehandelten Patienten zu Beginn der Studie war damit vergleichbar und analog hierzu auch im weiteren Wachstum.

2.2.3 Bestimmung der Körperhöhe

Die Körperhöhen der Patienten wurden vor Beginn der Studie im Rahmen der Sprechstunde mit einem elektronischen, an der Wand befestigten, Stadiometer bestimmt. Bei einer Beinlängendifferenz wurde diese ausgeglichen bzw. die Körperhöhe in aufrechter Position im Stand auf dem längeren Bein gemessen. Es galt stets die Körperhöhe im Stand auf dem längeren Bein. Die Daten wurden für die Studie der Akte entnommen.

Für den prospektiven Teil der Studie erhielten die Patienten eine detaillierte Anleitung zur häuslichen Messung der Körperhöhe. In zehn klar formulierten Schritten, wie Hilfe einer zweiten Person, Boden- und Wandkontakt, waagrechtter Blick, gestreckte, aufrechte Position u.a. wurde die korrekte Vorgehensweise dem Patienten erläutert. Die Anleitung findet sich im Anhang. Der Korrektheit der vom Patienten gemessenen Körperhöhe wurde vertraut, wenn sie mit den letzten drei in der Akte dokumentierten Messungen vereinbar war. Dies war bei allen Patienten der Fall.

2.2.4 Berechnung der genetischen Zielgröße

Die Berechnung der genetischen Zielgröße erfolgte nach Tanners Formel wie folgt (Tanner et al. 1966a; Tanner et al. 1966b):

Mädchen:

$$\text{genetische Zielgröße} = \frac{\text{Größe Vater in cm} + \text{Größe Mutter in cm}}{2} - 6,5 \text{ cm}$$

Jungen:

$$\text{genetische Zielgröße} = \frac{\text{Größe Vater in cm} + \text{Größe Mutter in cm}}{2} + 6,5 \text{ cm}$$

2.2.5 Pubertätsentwicklung

Als Zeichen des Beginns der Pubertät wurde für Mädchen der Zeitpunkt erfasst, an dem sie das Bruststadium B2 nach Tanner und Marshall aufwiesen und bei den Jungen ein Testesvolumen ≥ 4 ml (Marshall und Tanner 1969; Marshall und Tanner 1970).

2.2.6 Evaluation der Patientendaten

Zum Vergleich der auxologischen Daten sind die Maße in Standard-Deviation-Score-Werten (SDS) angegeben. SDS drückt die relative Größe des Kindes im Vergleich zur Normalbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts aus. Eine Körperhöhe von größer -2 SDS und kleiner +2 SDS gilt als normal. Das entspricht ungefähr einer Körperhöhe zwischen der 3. und 97. Perzentile.

$$SDS = \frac{\text{Messwert} - \text{Mittelwert der Bevölkerung}}{\text{Standardabweichung}}$$

Zu Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Zielgröße, Körperhöhe und Körpergewicht wurden anhand eines Auxologie-Rechners SDS-Werte nach den Referenzwerten von Prader (Prader et al. 1989) und Niklasson (Neugeborenenmesswerte, Niklasson et al. 1991) berechnet. SDS-Werte für den BMI wurden nach Cole (Cole et al. 2000) berechnet.

Des Weiteren wurde der Verlauf von Körperhöhe und Körpergewicht in Perzentilenkurven (Prader et al. 1989) graphisch dargestellt und mit der Kontrollgruppe verglichen.

Eine relative Makrozephalie wurde beschrieben, wenn die Differenz des SDS des Kopfumfanges vom SDS der Körperlänge 1,5 SDS betrug.

Für die altersabhängige Serumkonzentrationen von IGF-1 und IGFBP-3 wurden mit Hilfe eines Computerprogramms (SDS Easy) Standardabweichungen zur Normalbevölkerung berechnet und in SDS-Werten angegeben (Blum et al. 1993).

2.2.7 Genotypisierung

Die Untersuchungen wurden im Vorfeld der Studie am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikum der RWTH Aachen unter Aufsicht von Dr. Eggermann durchgeführt. Für die molekulargenetische Untersuchung wurde DNA aus Leukozyten aus peripherem Blut gewonnen. Beim Nachweis von Methylierungsveränderungen in der *ICR1*-Domäne auf Chromosom 11p15 wurde ein kommerziell verfügbarer Methylierungsspezifischer Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MS-MLPA) Test angewandt (assay ME030BWS/RSS, MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands). Eine UPD des Chromosom 7 wurde mit einer STR-Analyse (short tandem repeats) nachgewiesen.

2.2.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen. Es wurde das Programm JMP 8.0.2 (SAS Institute, Cary, N.C., USA) zur statistischen Analyse verwendet. Zusätzlich wurden für statistische Analysen und Grafiken das Programm R, unter anderem mit dem Paket ggplot2 verwendet.

Primäre Endpunkte:

In dieser klinischen Studie wurden als primäre Endpunkte definiert:

- Die erreichte Erwachsenenkörperhöhe in SDS
- Der Größengewinn zwischen Beginn der Wachstumshormontherapie und der Erwachsenenkörperhöhe in SDS

Gruppenvergleich:

Für die statistische Interpretation der primären Endpunkte und den möglichen Prädiktoren verwendete man den ungepaarten t-Test und die multiple Regressionsanalyse.

Der ungepaarte t-Test prüft, ob sich die Mittelwerte zweier empirisch gefundenen Stichproben signifikant unterscheiden. Er ist ein parametrisches Verfahren und benötigt intervallskalierte Daten. Der Test setzt eine Normalverteilung voraus. Die Grundlage bildet die Differenz der Gruppenmittelwerte als Stichprobenkennwert.

Bei der multiplen linearen Regressionsanalyse wird geprüft, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen den primären Endpunkten und den unabhängigen Merkmalen, den möglichen Einflussgrößen besteht. Sie kann angewandt werden, wenn die Variablen eine lineare Beziehung zueinander haben.

P-Werte, die unter 0,05 lagen, wurden als statistisch signifikant angesehen.

Als Prädiktoren wurden Geschlecht, Körperhöhe zu Beginn, genetische Zielgröße, Alter zu Beginn der GH-Therapie, Therapiedauer und Pubertätsbeginn in Jahren und GnRHa-Therapie ja/nein geprüft.

Matched Pair Technik:

Die Matched Pair Technik ist ein in der Medizin häufig angewandtes Verfahren, bei dem einer Person eine weitere zugeordnet wird, die in möglichst vielen Eigenschaften übereinstimmt oder gleiche Einflussfaktoren besitzt, um dann in Bereichen des Interesses Vergleiche ziehen zu können.

Eine Zuordnung der behandelten Patienten zu den unbehandelten Patienten als Matched Pairs wurde durch einen Statistiker des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen getroffen.

In dieser Studie wurden, wenn möglich, einem Patienten aus der unbehandelten Kohorte ein bis drei Patienten aus der behandelten Kohorte nach medizinisch biometrischen Verfahren zugeordnet und deren Erwachsenenkörperhöhen miteinander verglichen. Die Differenz diente als Maß für die Berechnung der Effektivität der Behandlung. Für den Statistiker wurde eine gesonderte Tabelle mit ausschließlich für die Zuordnung relevanten Daten erstellt. Diese Daten waren die passenden Variablen Geschlecht, Größe zu Beginn der Therapie ($\pm 0,4$ SDS) mit entsprechendem Alter, Zielgröße (± 3 cm) und Alter bei Pubertätsbeginn (± 18 Monate). Die Erwachsenenkörperhöhen waren nicht ersichtlich.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 50 Patienten. 37 Patienten erhielten eine Therapie mit Wachstumshormon und teilweise eine pubertätsbremsende Therapie und 13 Patienten erhielten keine Therapie.

Es wurden 37 behandelte und sieben unbehandelte Patienten mit SRS aus der Abteilung Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Tübingen retrospektiv untersucht. Drei unbehandelte Patienten stammten aus dem Universitätsklinikum Bonn und drei weitere unbehandelte Patienten wurden der Literatur aus einer Veröffentlichung von Angehrn et al. entnommen (Angehrn et al. 1979).

3.2 Charakteristika der Patienten

Geschlechterverteilung:

Von den 37 behandelten Patienten waren 16 Mädchen und 21 Jungen. Die Kohorte der 13 unbehandelten Patienten bestand aus fünf Mädchen und acht Jungen.

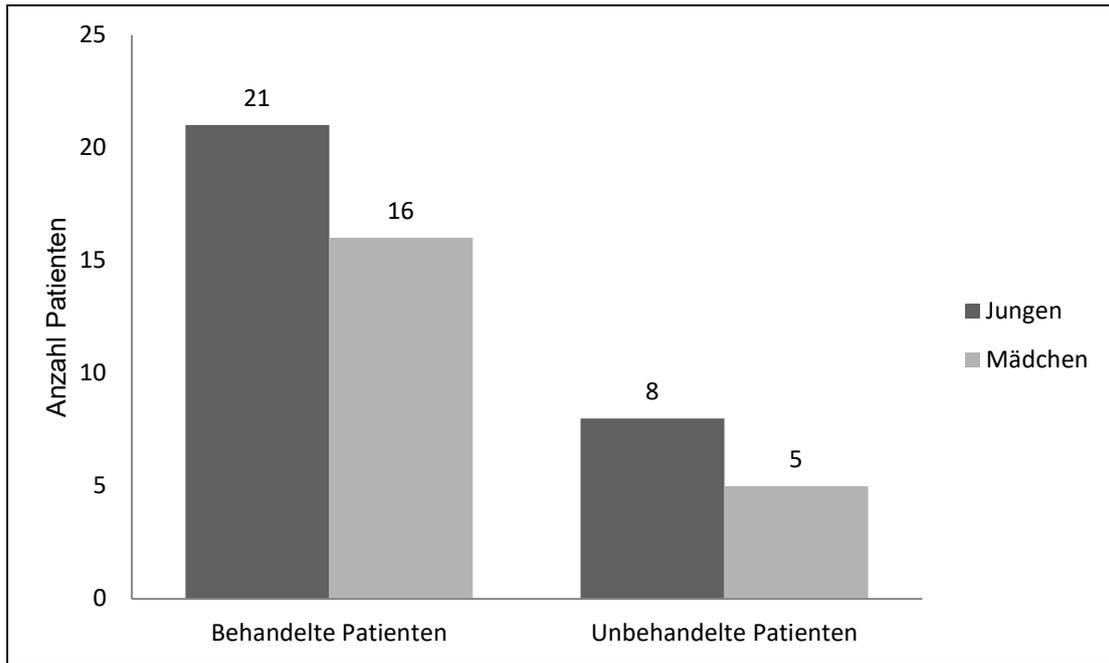


Abbildung 4 Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen

Größe bei Geburt:

Folgende Tabelle zeigt das Gestationsalter, die Geburtslänge und das Geburtsgewicht der 37 behandelten Patienten und 6 unbehandelten Patienten, soweit bekannt. Die meisten Kinder waren reif geboren und SGA.

Sechs Patienten waren bei Geburt unterdurchschnittlich klein, waren aber nicht SGA-geboren nach strenger Definition. Da aber bei einem dieser Patienten ein SRS molekulargenetisch nachgewiesen wurde und alle fünf Patienten die charakteristischen Merkmale des SRS und ein fehlendes Aufholwachstum zeigten, wurden sie in die Studie mit aufgenommen.

Tabelle 1 Schwangerschaftswoche (SSW), Geburtsgewicht (GG) und die Geburtslänge (GL) der behandelten und unbehandelten Patienten mit SRS

	Behandelte Patienten			Unbehandelte Patienten		
	Alle	Mädchen	Jungen	Alle	Mädchen	Jungen
Anzahl (n)	37	21	16	6	3	3
SSW (Mittelwert)	37,8	37,4	38,1	38,0	38,7	37,3
±SD	3,2	3,5	2,9	2,9	2,3	3,79
GG SDS (Mittelwert)	-3,0	-2,9	-3,1	-3,6	-3,4	-3,7
±SD	1,1	1,3	0,9	0,6	0,5	0,8
GL SDS (Mittelwert)	-3,0	-2,9	-3,1	-4,6	-5,1	-3,7
±SD	1,5	1,8	1,3	2,3	3,1	0,8

Klinische Charakteristika der behandelten Patienten:

Das behandelte Patientenkollektiv umfasste 37 klinisch gut charakterisierte Patienten, davon 16 Mädchen und 21 Jungen. Die Mädchen waren bei Erstuntersuchung $4,1 \pm 3,0$ Jahre alt. Die Körperhöhe lag bei $-3,98 \pm 1,30$ SDS (Prader et al. 1989), das Körpergewicht bei $-3,41 \pm 2,40$ SDS und der BMI bei $-2,70 \pm 3,20$ SDS. Die Jungen waren bei Erstuntersuchung $3,4 \pm 3,1$ Jahre alt, die Größe lag bei $-3,51 \pm 1,11$ SDS, das Gewicht bei $-5,24 \pm 3,80$ SDS und der mittlere BMI bei $-3,07 \pm 1,94$ SDS.

31 Patienten zeigten eine dreieckige Gesichtsform, 5 herabhängende Mundwinkel, 22 dysplastische Ohren, 19 ein SRS-typisches Gesicht, 19 eine Körperasymmetrie, 26 eine Klinodaktylie und 12 eine Brachydaktylie des fünften Fingers, 6 eine Vierfingerfurche, 3 Café-au-lait Flecken und 5 mussten in früher Kindheit mit einer Magensonde ernährt werden.

Die Price-Kriterien wurden von 27 Patienten vollständig erfüllt.

Tabelle 2 Klinische Charakteristika der 37 behandelten Patienten

Klinische Charakteristika	Anzahl	%
Dreieckige Gesichtsform	31	83,8
Klinodaktylie	26	70,3
Dysplastische Ohren	22	59,5
SRS-typisches Gesicht	19	51,4
Körperasymmetrie	19	51,4
Brachydaktylie	12	32,4
Vierfingerfurche	6	16,2
Herabhängende Mundwinkel	5	13,5
Magensonde	5	13,5
Café-au-lait Flecken	3	8,0

Klinische Charakteristika der unbehandelten Patienten:

Die unbehandelte Gruppe umfasste mit 13 Patienten, davon 5 Mädchen und 8 Jungen, deutlich weniger Patienten und war weniger gut charakterisiert.

Von den 13 unbehandelten Patienten sind uns von sieben Patienten die genauen klinischen Charakteristika bekannt. Sechs Patienten zeigten eine dreieckige Gesichtsform, vier herabhängende Mundwinkel, zwei dysplastische Ohren, vier ein SRS-typisches Gesicht, sieben eine Körperasymmetrie, fünf eine Klinodaktylie und zwei eine Brachydaktylie des fünften Fingers, einer eine Vierfingerfurche, keiner Café-au-lait Flecken und einer musste in früher Kindheit mit einer Magensonde ernährt werden.

Von den sieben unbehandelten Patienten mit bekannten klinischen Charakteristika erfüllten alle die Price-Kriterien.

Tabelle 3 Klinische Charakteristika der unbehandelten Patienten

Klinische Charakteristika	Anzahl	%
Körperasymmetrie	7	100
Dreieckige Gesichtsform	6	85,7
Klinodaktylie	5	71,4
Herabhängende Mundwinkel	4	57,1
SRS-typisches Gesicht	4	57,1
Dysplastische Ohren	2	28,6
Brachydaktylie	2	28,6
Vierfingerfurche	1	14,3
Magensonde	1	14,3

3.3 Epigenetik

Behandelte Patienten:

Von den 37 behandelten Patienten wurden 32 Patienten auf eine epigenetische Mutation getestet. Dabei wiesen elf Patienten eine Hypomethylierung der *ICR1* auf 11p15 auf, ein Patient eine strukturelle Aberration des Chromosoms 11 und bei fünf Patienten bestand eine mUPD7. Ungefähr die Hälfte der getesteten Patienten (47 %) war negativ für die bekannten Mutationen und weitere fünf waren nicht getestet worden.

Unbehandelte Patienten:

Von den 13 unbehandelten Patienten waren 5 Patienten auf eine epigenetische Mutation getestet worden. Drei Patienten wiesen eine Hypomethylierung der *ICR1* auf 11p15 auf, ein Patient eine mUPD7. Bei einem Patienten wurde weder eine Hypomethylierung der *ICR1* noch eine mUPD7 gefunden und weitere acht Patienten wurden nicht getestet.

3.4 Vergleich zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und Zielgröße

3.4.1 Vergleich zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns der GH-Therapie

Die unbehandelten Mädchen waren zum gewählten Vergleichszeitpunkt durchschnittlich $7,4 \pm 3,8$ Jahre alt und $-2,47 \pm 1,41$ SDS groß. Die unbehandelten Jungen waren zum gewählten Vergleichszeitpunkt $6,4 \pm 4,9$ Jahre alt und $-3,88 \pm 1,26$ SDS groß.

Die behandelten Mädchen waren zum gewählten Vergleichszeitpunkt bzw. Behandlungsbeginn $6,7 \pm 2,3$ Jahre alt und $-3,96 \pm 1,22$ SDS groß. Die behandelten Jungen waren zum gewählten Vergleichszeitpunkt bzw. Behandlungsbeginn $7,5 \pm 2,8$ Jahre alt und $-3,02 \pm 1,06$ SDS groß.

Alter:

Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns der mit rhGH-therapierten Patienten wurde das Alter der unbehandelten Patienten vergleichbar gewählt. Das Alter lag für Behandelte bei $7,2 \pm 2,6$ Jahren und für Unbehandelte bei $6,8 \pm 4,3$ Jahren ($p = 0,700$).

Größe zum Vergleichszeitpunkt/Behandlungsbeginn:

Die Größen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns sind in Abbildung 4 dargestellt. Die behandelte und unbehandelte Gruppe hatte vor Therapiestart in etwa die gleiche Größe ($-3,34 \pm 1,21$ SDS vs. $-3,34 \pm 1,45$ SDS, $p = 0,829$). Alle Patienten zeigten einen ausgeprägten Kleinwuchs.

Hervorzuheben ist, dass die unbehandelten Mädchen mit $-2,47 \pm 1,41$ SDS zum Vergleichszeitpunkt um 1,5 SDS größer waren als die behandelten Mädchen mit $-3,96 \pm 1,22$ SDS ($p = 0,032$). Die beiden Jungengruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht. Hier gab es aber einen Trend zum schweren Kleinwuchs bei den unbehandelten Jungen.

Tabelle 4 Vergleich der Körperhöhen aller Patienten zu Therapiebeginn

	Alle	Jungen	Mädchen
Behandelte	-3,34 (± 1,21 SD)	-3,02 (± 1,06 SD)	-3,96 (± 1,22 SD)
Unbehandelte	-3,34 (± 1,45 SD)	-3,88 (± 1,26 SD)	-2,47 (± 1,41 SD)
Unterschied SDS	0,00	+ 0,86	- 1,50
p-Wert	0,829	0,074	0,032*

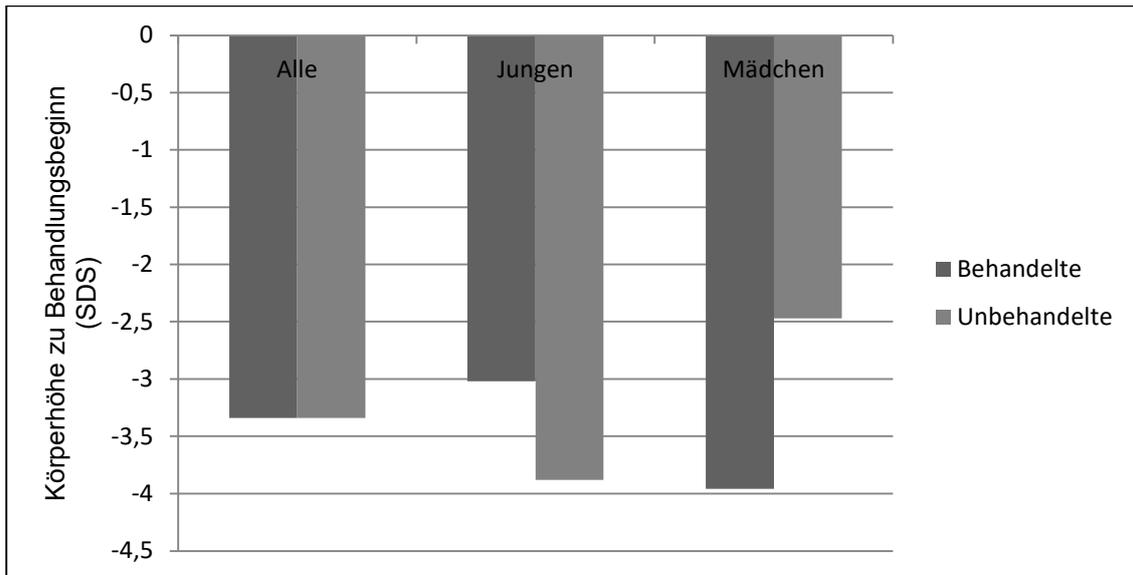


Abbildung 5 Vergleich der Körperhöhen aller Patienten zu Therapiebeginn

3.4.2 Die genetische Zielgröße

Vergleich Behandelte und Unbehandelte in Bezug auf die Zielgröße:

Die genetische Zielgröße der behandelten Patienten lag bei den Mädchen bei $-0,13 \pm 0,57$ SDS, was einen Größenunterschied zur Zielgröße von 3,83 SDS ergibt. Bei den Jungen lag die genetische Zielgröße bei $0,05 \pm 0,91$ SDS, was einen Größenunterschied zur Zielgröße von 3,07 SDS ergibt.

Die genetische Zielgröße der unbehandelten Patienten lag bei den Mädchen bei $-0,57 \pm 0,79$ SDS, was einen Größenunterschied zur Zielgröße von 1,9 SDS ergibt. Bei den Jungen lag die genetische Zielgröße bei $-0,52 \pm 0,54$ SDS, was einen Größenunterschied zur Zielgröße von 3,36 SDS ergibt.

Die Zielgröße und der Größenunterschied zur Zielgröße war im Vergleich zur behandelten Gruppe bei der unbehandelten Gruppe kleiner ($p = 0,043$).

3.5 Die Erwachsenenkörperhöhe und der Größengewinn

3.5.1 Die Erwachsenenkörperhöhe

Vergleich behandelte Männer und Frauen:

Die mittlere Erwachsenenkörperhöhe aller behandelten Patienten lag bei $-2,12 \text{ SDS} \pm 0,98$. Behandelte Frauen blieben mit $-2,49 \text{ SDS} \pm 0,83$ um $0,65 \text{ SDS}$ signifikant kleiner als behandelte Männer mit $-1,84 \text{ SDS} \pm 1,00$ ($p = 0,041$).

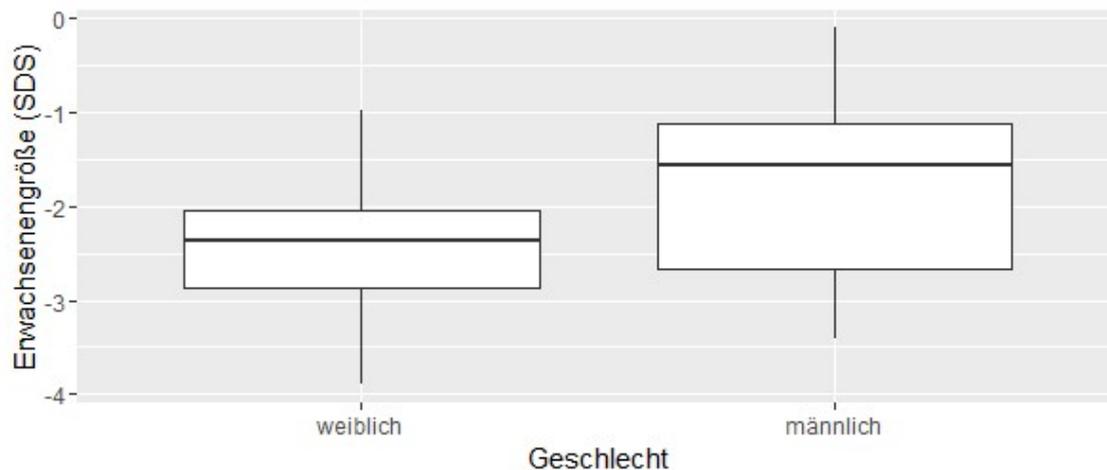


Abbildung 6 Signifikanter Unterschied der Erwachsenenkörperhöhe zwischen Frauen und Männern

Vergleich Behandelte und Unbehandelte in Bezug auf die Erwachsenenkörperhöhe:

Die unbehandelten Patienten wurden mit $-3,13 \text{ SDS}$ signifikant kleiner als die behandelten Patienten mit $-2,12 \text{ SDS}$ ($p = 0,006$). In der Grafik sind die Erwachsenenkörperhöhen beider Gruppen in den Referenzperzentilen von Prader und Wollmann dargestellt, nach Mädchen und Jungen aufgeteilt. Hier wird ersichtlich, dass 52% der behandelten männlichen Patienten, aber nur 25% der

weiblichen Patienten eine der bevölkerungstypischen Norm entsprechende Erwachsenenkörperhöhe erreichten.

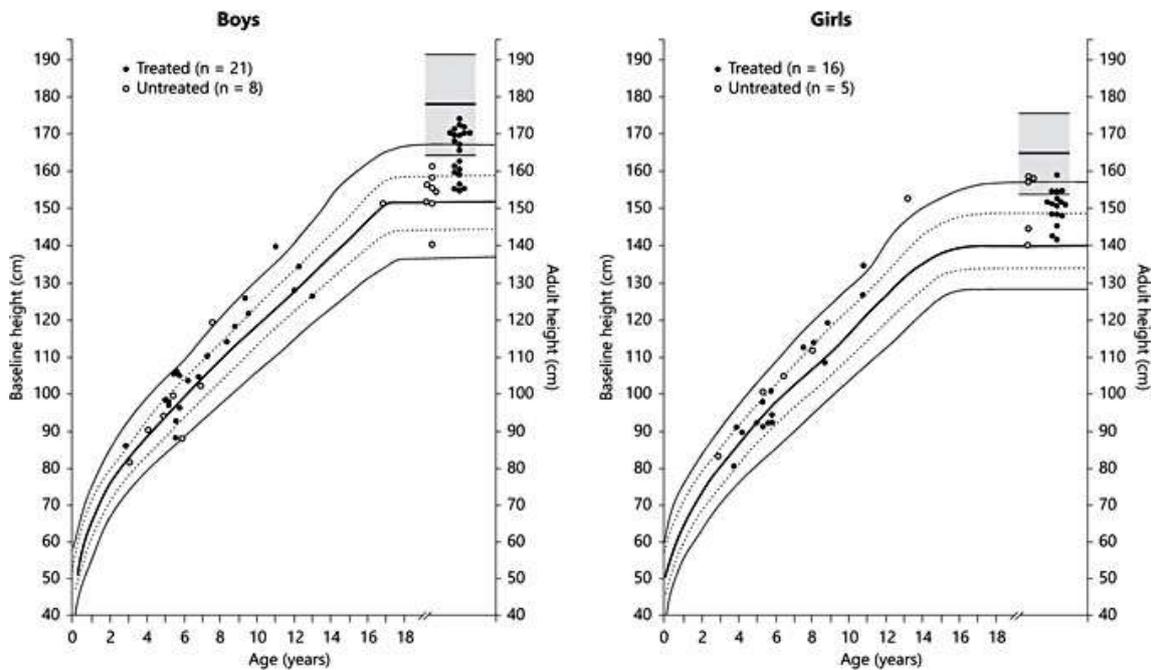


Abbildung 7 Erwachsenenkörperhöhen der behandelten und unbehandelten Patienten in den Referenzperzentilen von Prader et al. und Wollmann et al. (Prader et al. 1989)(Wollmann et al. 1995), Grafik aus (Binder et al. 2013)

3.5.2 Der Größengewinn

Vergleich behandelte Männer und Frauen:

Im Vergleich zum Behandlungsbeginn wurde bei den behandelten Frauen mit 1,47 SDS ein ausgeprägterer Größengewinn verzeichnet als bei den behandelten Männern mit nur 1,18 SDS. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war jedoch nicht signifikant ($p = 0,511$).

Korrigiert man den Größengewinn der Behandelten mit dem spontanen Wachstum, das bei den Unbehandelten beobachtet wurde, ist der Zuwachs 1,52 SDS für die Frauen und 0,82 SDS für die Männer.

Vergleich Behandelte und Unbehandelte in Bezug auf den Größengewinn:

Unbehandelte Mädchen hatten zum Vergleichszeitpunkt eine Größe von $-2,47 \pm 1,41$ SDS und erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,52 \pm 1,85$ SDS. Unbehandelte Jungen hatten zum Vergleichszeitpunkt eine Körperhöhe von $-3,88 \pm 1,26$ SDS und erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-3,52 \pm 0,91$ SDS.

Tabelle 5 Körperhöhe zum Vergleichszeitpunkt und Erwachsenenkörperhöhe der unbehandelten Patienten mit Größengewinn

	Alle	Jungen	Mädchen	p
Körperhöhe zum Vergleichszeitpunkt (Mittelwert) ± SD	-3,34 ±1,45	-3,88 ±1,26	-2,47 ±1,41	0,83
Erwachsenenkörperhöhe (Mittelwert) ± SD	-3,13 ±1,37	-3,52 ±0,91	-2,52 ±1,85	0,006*
Größengewinn	0,21	0,36	-0,05	0,72

Im Gegensatz zu den behandelten Patienten blieb die unbehandelte Gruppe fast gleich groß, $-0,05$ SDS bei den Frauen und $+0,36$ SDS bei den Männern ($p = 0,72$). Unbehandelte Mädchen wurden signifikant größer als unbehandelte Jungen ($p = 0,006$).

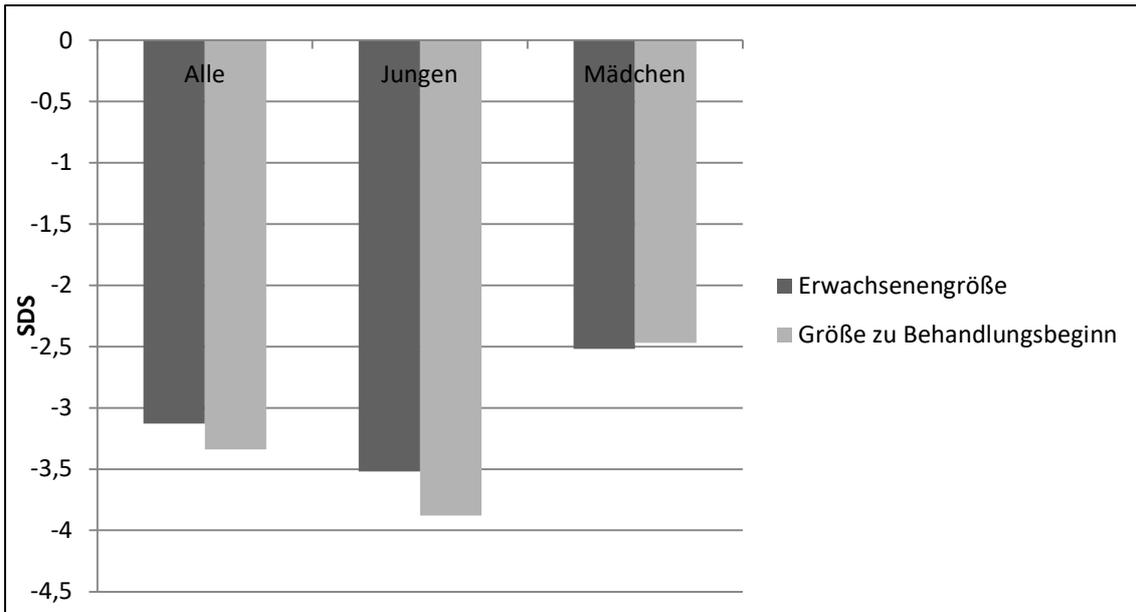


Abbildung 8 Kein signifikanter Unterschied im Größengewinn der unbehandelten Patienten

3.6 Das Erwachsenengewicht

Der BMI stieg bei den behandelten Mädchen von $-2,69 \pm 1,98$ SDS auf $-0,96 \pm 2,06$ SDS ($p < 0,001$), bei den behandelten Jungen von $-2,42 \pm 1,88$ SDS auf $-0,53 \pm 0,89$ SDS ($p < 0,001$). Die Ergebnisse waren signifikant.

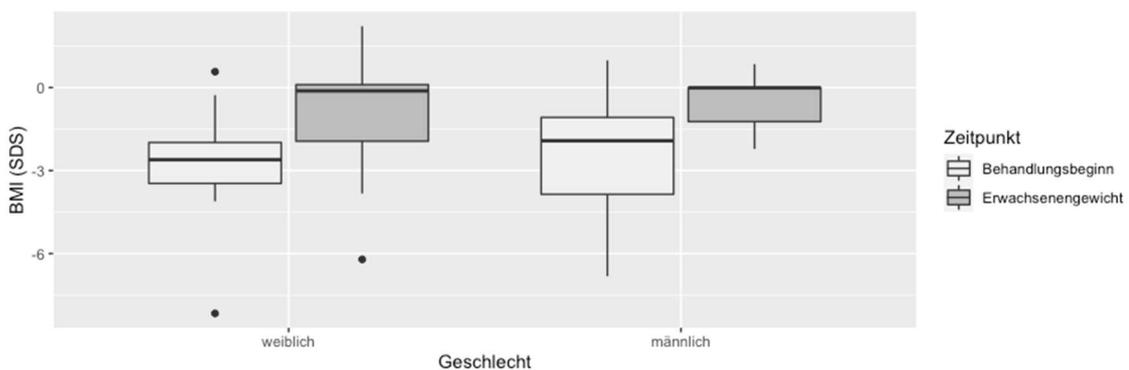


Abbildung 9 Signifikanter Unterschied des Erwachsenengewichts (BMI) bei behandelten Frauen und Männern

Für die unbehandelten Patienten lagen kaum Daten vor. Ein Mädchen normalisierte ihren BMI spontan mit einem Gewinn von 1,68 SDS von -1,67 SDS auf 0,01 SDS. Zwei Jungen hatten eine Gewichtszunahme von -3,74 SDS und -4,06 SDS auf 1,94 SDS und 0,01 SDS. Der BMI der Mädchen lag am Ende bei -1,2 SDS, der Jungen bei 0,41 SDS.

3.7 Matching Pairs

Die Patienten konnten in 15 Paaren einander zugeordnet werden. Die männlichen Patienten konnten in zehn Paaren einander zugeordnet werden, die weiblichen Patienten in fünf. Bei insgesamt acht von 15 Paaren waren der Pubertätsbeginn oder die Zielgröße unbekannt.

Die männlichen Behandelten wurden um $11,1 \pm 6,1$ cm ($1,50 \pm 0,82$ SDS) größer als ihre unbehandelten, zugeordneten Partner. Die weiblichen Behandelten wurden um $4,0 \pm 12,7$ cm ($0,70 \pm 2,22$ SDS) größer als ihre unbehandelten, zugeordneten Partnerinnen. Beide Ergebnisse waren signifikant unterschiedlich.

3.8 Hormonspiegel der behandelten Patienten

Zu Beginn der Therapie entsprach der IGF-1-Serumspiegel mit $-0,75 \pm 1,39$ SDS der altersspezifischen Norm und stieg während der GH-Behandlung in hoch-normale Bereiche. Nach zwei Jahren Therapie lag der mittlere IGF-1-Spiegel bei $+0,93 \pm 1,25$ SDS. Bei 10 % der Patienten wurden IGF-1-Werte über + 2 SDS gemessen werden.

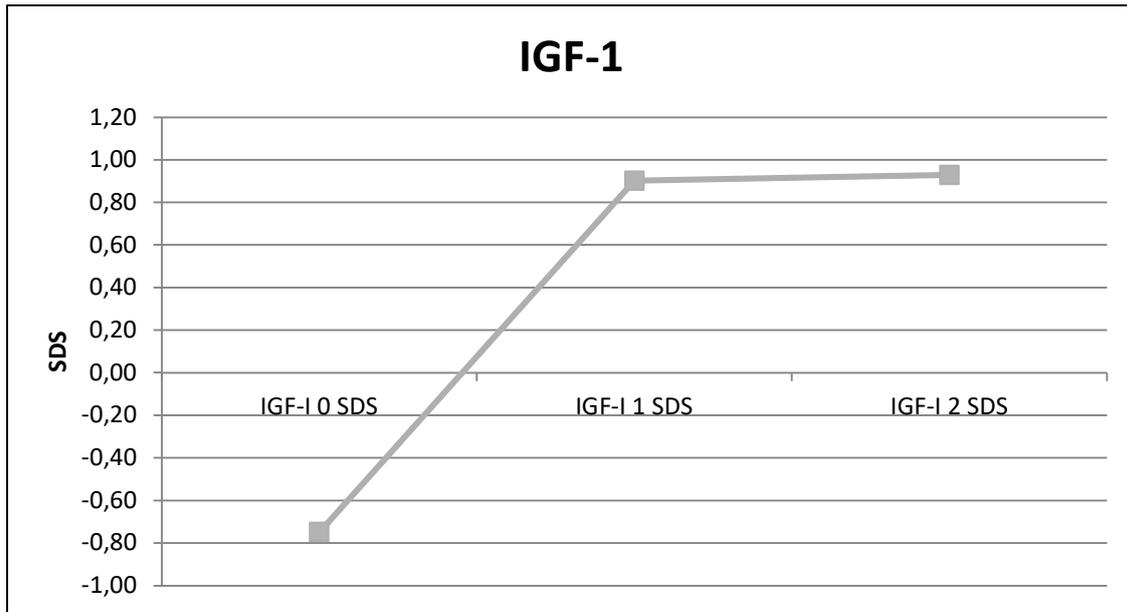


Abbildung 10 IGF-1-Spiegel der behandelten Patienten zu Beginn (IGF-1 0), nach einem Jahr (IGF-1 1) und zwei Jahren (IGF-1 2) GH-Therapie in SDS

IGF-1 0	IGF-I 0 SDS	IGF-I 1	IGF-I 1 SDS	IGF-I 2	IGF-I 2 SDS
127,67	-0,75	273,46	0,90	306,73	0,93
86,78	1,39	165,69	1,26	156,94	1,25

Im Gegensatz dazu war der IGFBP3-Spiegel schon vor Therapie in einem hoch-normalen Bereich bei $+0,74 \pm 1,19$ SDS, stieg bei der Hälfte der behandelten Patienten noch weiter stark an und lag nach zwei Therapiejahren bei der gesamten behandelten Gruppe bei $1,87 \pm 1,03$ SDS.

Schwere Nebenwirkungen durch die GH-Therapie traten in der gesamten Kohorte nicht auf.

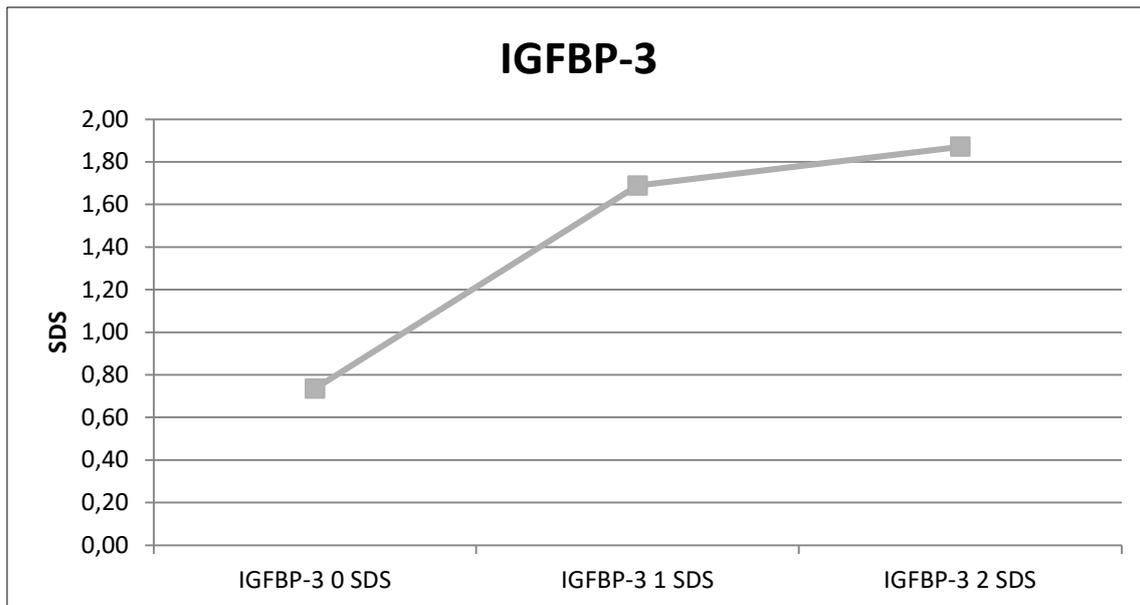


Abbildung 11 IGFBP3-Spiegel der behandelten Patienten nach null Jahren (IGFBP-3 0), einem Jahr (IGFBP-3 1) und zwei Jahren (IGFBP-3 2) in SDS

IGFBP-3 0	IGFBP-3 0 SDS	IGFBP-3 1	IGFBP-3 1 SDS	IGFBP-3 2	IGFBP-3 2 SDS
3228,57	0,74	4124,71	1,69	4430,29	1,87
916,53	1,19	924,83	1,08	852,93	1,03

3.9 Erfolgsprädiktoren

3.9.1 Körperhöhe zu Therapiebeginn

Körperhöhe zu Therapiebeginn:

Die Körperhöhe zu Beginn der Therapie wies mit der Erwachsenenkörperhöhe einen positiven Zusammenhang auf ($p = 0,049$). Je kleiner die Kinder zu Beginn waren, desto kleiner blieben sie am Ende.

Die behandelten Mädchen waren zu Beginn signifikant kleiner als die behandelten Jungen ($p = 0,017$).

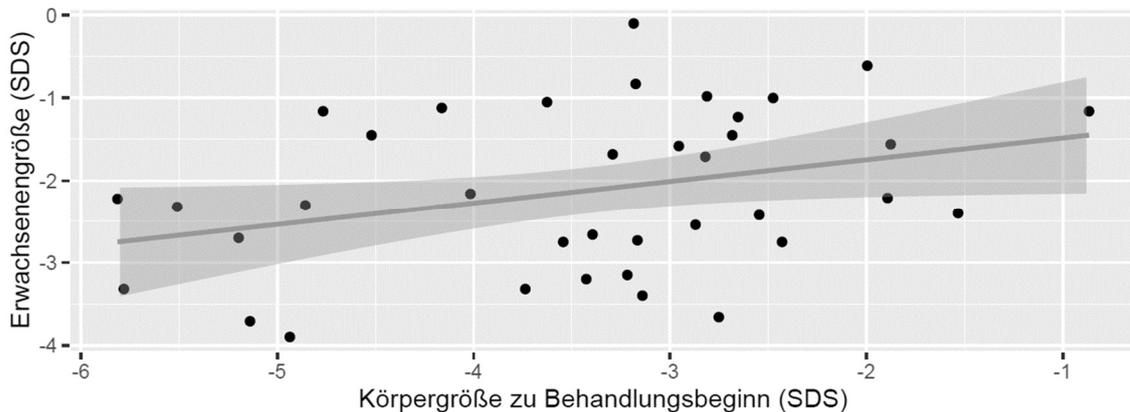


Abbildung 12 Positiver Zusammenhang der Körperhöhe zu Behandlungsbeginn mit der Erwachsenenkörperhöhe

Je größer das SDS-Defizit zu Beginn der Therapie war, desto mehr konnten die Kinder an Körperhöhe gewinnen. Die Startkörperhöhe wies einen negativen Zusammenhang mit dem Gesamtgrößengewinn auf ($p < 0,001$). Kinder, die zu Beginn der Therapie eine Körperhöhe von -6 bis -3 SDS aufwiesen, konnten mit einem Größengewinn von 1,84 SDS mehr profitieren als Kinder mit einer Körperhöhe von -3 bis 0 SDS mit 0,53 SDS ($p = 0,001$).

3.9.2 Therapiedauer

Die mittlere Behandlungsdauer betrug $5,6 \pm 3,1$ Jahre, mindestens jedoch 2 Jahre. Die Mädchen wurden durchschnittlich $5,8 \pm 3,2$ Jahre behandelt, die Jungen $5,5 \pm 3,1$ Jahre.

Es gab einen signifikanten Unterschied, ob ein Kind länger oder kürzer als 5 Jahre behandelt wurde ($p = 0,028$). Kinder mit einer Therapiedauer von länger als 5 Jahren wurden um 0,71 SDS größer.

Je größer ein Kind zu Therapiebeginn war, desto kürzer wurde es behandelt ($p = 0,015$), ebenso je älter es war, desto kürzer ($p = 0,013$).

Therapiedauer und Erwachsenenkörperhöhe:

Die Dauer der GH-Therapie wies mit der Erwachsenenkörperhöhe einen positiven Zusammenhang auf ($p = 0,022$). Je länger die Kinder mit GH behandelt wurden, desto größer wurden sie.

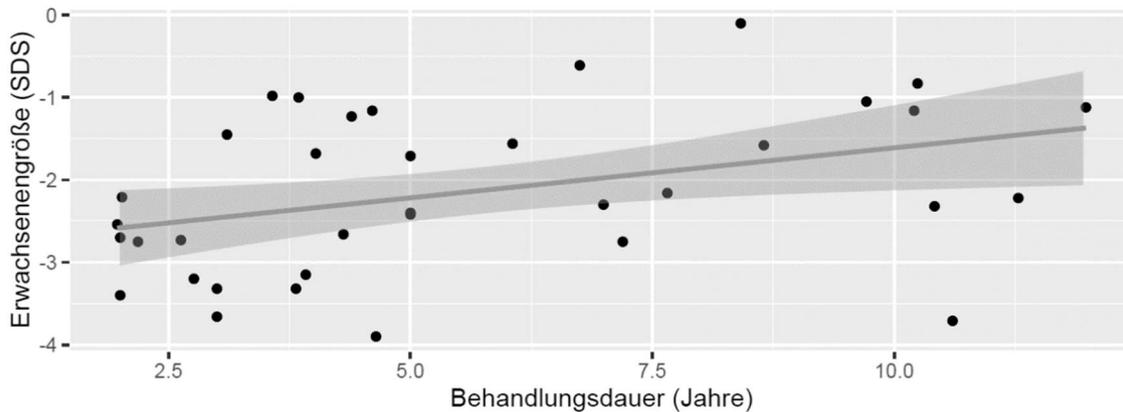


Abbildung 13 Positiver Zusammenhang der Behandlungsdauer mit der Erwachsenenkörperhöhe

Therapiedauer und Größengewinn:

Die Dauer der GH-Therapie wies einen positiven Zusammenhang mit dem Gesamtgrößengewinn auf ($p < 0,001$). Kinder, mit einer Therapiedauer ≥ 5 Jahren erzielten mit 1,85 SDS Gewinn ein signifikant besseres Ergebnis als Kinder mit einer kürzeren Therapiedauer mit 0,72 SDS ($p = 0,006$).

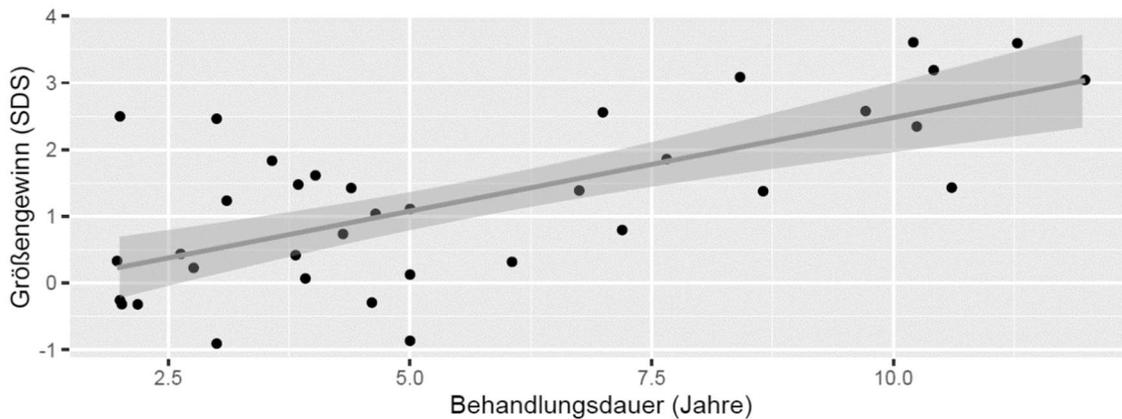


Abbildung 14 Positiver Zusammenhang der Behandlungsdauer mit dem Größengewinn

3.9.3 GH-Dosierung

Die GH-Dosierung war stets individuell angepasst. Die mittlere Dosis betrug $51 \pm 13 \mu\text{g/kg/d}$ ($51,4 \pm 11,8 / 50,1 \pm 13,5 \mu\text{g/kg/d M/J}$) für die Dauer von mindestens zwei Jahren.

Die mittlere GH-Dosierung stellte keinen Erfolgsprädiktor dar, unterschied sich aber kaum interindividuell.

3.9.4 Alter zu Therapiebeginn

Die Therapie mit Wachstumshormon wurde bei Mädchen im Alter von $6,7 \pm 2,3$ Jahren und bei Jungen im Alter von $7,5 \pm 2,8$ Jahren begonnen.

Das Alter zu Beginn der GH-Therapie nahm keinen Einfluss auf die Erwachsenkörperhöhe ($p = 0,281$).

Kinder, die bei Therapiebeginn jünger als 6 Jahre waren, konnten ihr Größendefizit im Mittel um 1,70 SDS von $-3,84$ SDS auf $-2,14$ SDS ausgleichen ($p < 0,001$), Kinder, die älter als 6 Jahre waren, um 0,88 SDS von $-2,99$ SDS auf $-2,1$ SDS ($p = 0,005$).

Das Alter zu Behandlungsbeginn wies einen negativen Zusammenhang mit dem Größengewinn auf ($p < 0,001$). Kinder, die zu Beginn der Behandlung ein Alter < 6 Jahren hatten, konnten mehr SDS (Median 1,70 SDS) gewinnen als behandelte Kinder mit einem Alter ≥ 6 Jahren (Median 0,88 SDS). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,051$).

3.9.5 Die Zielgröße

Die Zielgröße in Bezug auf die erreichte Erwachsenenkörperhöhe der Behandelten:

Die berechnete Zielgröße aller behandelten Patienten lag im Schnitt bei $-0,054 \pm 0,72$ SDS. Die tatsächlich erreichte Erwachsenenkörperhöhe wies mit der genetischen Zielgröße keinen Zusammenhang auf ($p = 0,401$).

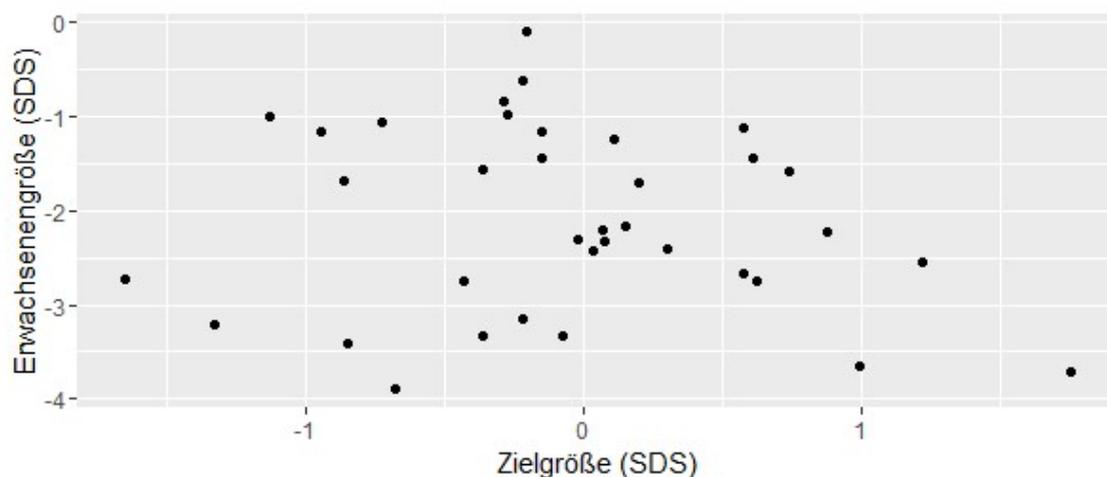


Abbildung 15 Kein Zusammenhang der familiären Zielgröße und der erreichten Erwachsenenkörperhöhe

Die Zielgröße in Bezug auf den Größengewinn der Behandelten:

Ob für ein behandeltes Kind eine genetische Zielgröße von $\text{SDS} \geq 0$ oder $\text{SDS} < 0$ berechnet wurde, wirkte sich nicht auf den Größengewinn aus ($p = 0,926$).

Alle Elternteile hatten eine normale Körperhöhe zwischen -2 SDS und + 2 SDS.

3.9.6 Pubertät

Charakteristika behandelter Patienten:

Die Mädchen wiesen im Schnitt mit $10,0 \pm 0,7$ Jahren das Tanner-Brustentwicklungsstadium B2 (Tanner et al. 1966a; Tanner et al. 1966b) auf, mit $10,4 \pm 1,4$ Jahren das Pubarchestadium PH2 und das Menarchealter lag bei $13,1 \pm 1,5$ Jahren.

Die Jungen hatten im mittleren Alter von $12,3 \pm 1,5$ Jahren ein Hodenvolumen von 4 ml, das Tanner-Entwicklungsstadium G5 (Tanner et al. 1966a; Tanner et al. 1966b) mit $17,0 \pm 2,6$ Jahren und das Pubarchestadium PH2 mit $11,9 \pm 1,4$ Jahren.

Eine Pubertas praecox lag bei keinem Patienten vor.

Charakteristika unbehandelte Patienten:

Die Menarche bei drei der Mädchen lag durchschnittlich bei $11,6 \pm 0,8$ Jahren. Bei einem Mädchen trat die Menarche bereits vor der Erstvorstellung in der Ambulanz mit 13,3 Jahren auf und der genaue Zeitpunkt war unbekannt. Ebenso waren die Pubertätsdaten des fünften unbehandelten Mädchens unbekannt.

Die Pubertätsdaten der meisten Jungen waren unbekannt. Einer der Jungen wies mit 11,4 Jahren erstmals 4 ml Hodenvolumen auf und mit 14,9 Jahren Stadium G5.

Eine Pubertas praecox lag bei keinem Patienten vor.

Pubertätsbeginn und Erwachsenenkörperhöhe:

Der Pubertätsbeginn lag für Mädchen bei $10,1 \pm 0,7$ Jahren und für Jungen bei $13,0 \pm 1,6$ Jahren. Ein früherer oder späterer Pubertätsbeginn wirkte sich nicht auf die Erwachsenenkörperhöhe aus ($p = 0,346$). Einige Patienten erhielten jedoch eine GnRHa-Therapie. Der Pubertätsbeginn von Patienten mit

GnRHa-Therapie ($p = 0,539$) und ohne GnRHa-Therapie ($p = 0,222$) wirkte sich nicht auf die Erwachsenengröße aus. Mädchen kamen signifikant früher in die Pubertät ($p < 0,001$).

3.9.7 GnRHa-Therapie

Bei sieben Mädchen wurde im Alter von $10,2 \pm 0,4$ Jahren für $2,4 \pm 0,9$ Jahre und bei neun Jungen im Alter von $11,4 \pm 1,2$ Jahren für durchschnittlich $2,4 \pm 0,8$ Jahre eine Behandlung mit einem GnRH-Analogen gestartet um die Pubertät zu bremsen. Dies wurde durchgeführt, wenn die Körperhöhe der Patienten bei Pubertätsbeginn noch unter der dritten Perzentile lag. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Mädchen waren bei GnRHa-Therapiebeginn $-2,19 \pm 0,95$ SDS groß und erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,84 \pm 0,83$ SDS. Das entspricht einem Größenverlust von $-0,65$ SDS. Jungen waren bei GnRHa-Therapiebeginn $-1,10 \pm 1,02$ SDS groß und erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,01 \pm 0,76$ SDS, verloren damit $-0,91$ SDS.

GnRHa-Therapie und Erwachsenenkörperhöhe:

Die multiple lineare Regressionsanalyse zusammen mit der Körperhöhe bei Therapiebeginn und Dauer der Hormontherapie zeigte, dass eine pubertätsbremsende Therapie mit der absoluten Erwachsenenkörperhöhe negativ korreliert ist ($p = 0,028$).

GnRHa- Therapie und Größengewinn:

Der Zeitpunkt des Beginns der Pubertät spielt für den Größengewinn keine Rolle ($p = 0,973$). In einer multiplen Regressionsanalyse zusammen mit der Größe zu Beginn der Therapie und der Therapiedauer wies die GnRHa-Therapie mit dem Gesamtgrößengewinn einen negativen Zusammenhang auf ($p = 0,028$). Behandelte Kinder ohne GnRHa-Therapie wiesen mit $1,61$ SDS einen höheren Größengewinn auf, als Kinder mit GnRHa-Therapie mit $0,90$ SDS. Dieser Unterschied war jedoch alleine nicht signifikant ($p = 0,099$).

3.9.8 Epigenotyp

Patienten mit einer mUPD7 verbesserten ihre Körperhöhe von $-3,72 \pm 1,23$ SDS zu $-1,61 \pm 0,48$ SDS, entsprechend einem Größengewinn von 2,11 SDS. Patienten mit einer Hypomethylierung der ICR1 verbesserten ihre Größe von $-3,16 \pm 1,65$ SDS auf $-1,85 \pm 1,03$ SDS, d.h. ein Größengewinn von 1,31 SDS. Die epigenetische Mutation war kein signifikanter Erfolgsprädiktor. Eine Tendenz zu größerem Erfolg bestand jedoch bei den Patienten mit mUPD7.

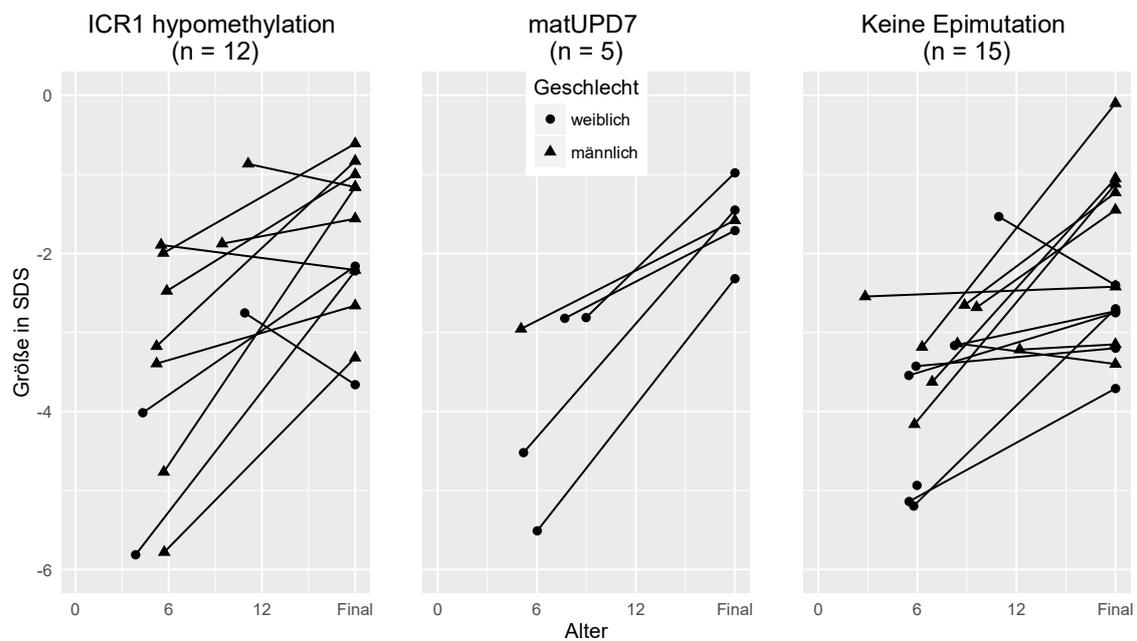


Abbildung 16 Epigenotypisierte Patienten mit Körperhöhe und Alter zu Behandlungsbeginn und Erwachsenenkörperhöhe (modifiziert nach (Binder et al. 2013))

4. Diskussion

Ziel der Arbeit war es zu klären, ob sich eine Therapie mit Wachstumshormon positiv auf die Erwachsenenkörperhöhe von kleinwüchsigen Patienten mit Silver-Russell Syndrom auswirkt und Faktoren zu ermitteln, die diesen Therapieeffekt beeinflussen.

Hierfür wurde ein Vergleich von behandelten und unbehandelten Patienten gezogen und neben weiteren Merkmalen wie Körperhöhe und Gewicht im Verlauf, genetische Zielgröße, Geschlecht, GH-Dosierung und GnRHa-Therapie, der Zusammenhang mit dem Epigenotyp geprüft und diskutiert.

Die Langzeitdaten unserer Patienten mit der SRS-Kohorte weisen auf eine wachstumsfördernde Wirksamkeit der GH-Therapie hin. Schwere Nebenwirkungen bzw. relevante unerwünschte Wirkungen durch die GH-Therapie traten in der gesamten Kohorte nicht auf.

Patienten, die mit GH behandelt wurden, erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,12 \pm 0,98$ SDS und gewannen damit $1,22$ SDS im Vergleich zum Behandlungsbeginn.

Die unbehandelten Patienten erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-3,13 \pm 1,37$ SDS und gewannen nur $0,12$ SDS. Hier gab es nahezu kein Aufholwachstum.

Bei der Matching Pair Analyse wurden die männlichen Behandelten um $1,50 \pm 0,82$ SDS größer als ihre unbehandelten zugeordneten Partner. Die weiblichen Behandelten wurden um $0,70 \pm 2,22$ SDS größer als ihre zugeordneten Partnerinnen.

Das Outcome der behandelten Patienten war abhängig von der Körperhöhe zu Behandlungsbeginn und der Behandlungsdauer. Der Größengewinn war am stärksten bei den zu Behandlungsbeginn kleinsten und jüngsten Patienten und eine längere Behandlungsdauer wirkte sich ebenso positiv auf den Größengewinn aus.

Die Art der epigenetischen Mutation war kein signifikanter Erfolgsprädiktor. Eine Tendenz zu größerem Erfolg zeigten jedoch Patienten mit einer mUPD7.

Ein früherer oder späterer Pubertätsbeginn wirkte sich nicht auf die Erwachsenenkörperhöhe aus. Eine GnRHa-Therapie war mit der Erwachsenenkörperhöhe und dem Gesamtgrößengewinn negativ korreliert, was vermutlich mit einer Verzerrung durch die Indikationsstellung zu erklären ist.

4.1 Stärken dieser Studie im Vergleich zur aktuellen Literatur

Es gibt nur sehr wenige Studien über die Wirksamkeit von rhGH auf die Erwachsenenkörperhöhe von Kindern mit SRS. Keine Studie basiert auf einer repräsentativen Anzahl an Patienten mit SRS oder einer korrekten Diagnosestellung. Die aktuelle Literatur bietet nur vier relevante Studien, in die man die hier vorliegende Studie einordnen kann.

In England wurde eine Studie von Toumba et al. veröffentlicht (Toumba et al. 2010). Dies war die erste Langzeitbeobachtung von 26 GH-behandelten Kindern. Im Gegensatz zu unseren Patienten waren diese aber nicht genetisch untersucht und die klinischen Kriterien waren weniger streng. In der Studie von Toumba et al. wurde ein mittlerer Gesamtgrößengewinn von 1,40 SDS verzeichnet, was 0,25 SDS mehr war als in unserer Gruppe.

Zieht man den Vergleich, so waren unsere Kinder zu Therapiebeginn zwei Jahre älter (7,2 vs. 5,2 Jahre), 0,6 SDS kleiner (-3,34 vs. -2,74 SDS) und 1,45 SDS weiter von ihrer Zielgröße entfernt (-3,29 vs. -1,84 SDS). Wir konnten auf ein deutlich größeres und somit repräsentativeres Patientenkollektiv zurückgreifen (37 vs. 26 Patienten). Die Ausprägung des Phänotyps war in unserer Gruppe schwerwiegender. Dies kann durch die Auswahl unseres Diagnosescores bedingt sein, der striktere Kriterien anwendete und auf neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen basierte. Die Dauer der GH-Therapie war in unserer Gruppe allerdings kürzer (5,6 Jahre vs. mindestens 7 Jahre/Median 9,8 Jahre). Die GH-Dosierung war ähnlich mit ca. 50 µg/kg/d bei Toumba et al. vs. 51 µg/kg/d in unserer Erhebung.

Einer unserer hauptsächlichen Prädiktoren für den Größengewinn und die Erwachsenenkörperhöhe war die Dauer der GH-Therapie. Die britische Studie erzielte diesbezüglich mit einer längeren Therapiedauer ein etwas besseres Er-

gebnis. Wir führen das in unserer Studie auf die kürzere Dauer der GH-Therapie zurück.

Wie in unserer Studie war die Größe bei Toumba et al. zu Beginn der Therapie invers mit dem Größengewinn korreliert. Das Geschlecht beeinflusste auch hier den Größengewinn nicht. Allerdings hatte das Alter zu Beginn der Therapie in der britischen Studie keinen Einfluss auf den Gesamtgrößengewinn, in unserer Studie hingegen schon. Hier wurde die Therapie im Schnitt mit 5,2 Jahren begonnen, jedoch wurden die Kinder deutlich länger therapiert. Da die Kinder bei Toumba et al. deutlich jünger waren und allgemein länger therapiert wurden, wäre denkbar, dass die Kohorte homogener war, so dass eine mögliche kritische Schwelle des Alters bei Behandlungsbeginn seltener überschritten wurde und somit weniger ins Gewicht fiel. Wir konnten zeigen, dass ein früherer Therapiebeginn, insbesondere ein Beginn unter 6 Jahren, zu mehr Gesamtgrößengewinn führte.

Ein Qualitätsmerkmal unserer Studie gegenüber der britischen Studie ist, dass Toumba et al. nicht auf ein unbehandeltes Patientenkollektiv zurückgreifen konnte. Der Erfolg der GH-Therapie ist somit gegenüber dem natürlichen Wachstumsverlauf der unbehandelten Patienten nicht abgrenzbar.

Die KIGS Datenbank (Pfizer International Growth Database) registriert Daten um den Erfolg und die Sicherheit von dem rekombinanten Wachstumshormon Genotropin (Pfizer, Inc.) zu überwachen. Ranke et al. analysierte die Daten von 2663 kleinwüchsigen Kindern mit SGA und/oder IUGR und 501 mit SRS, von denen 55 ihre Erwachsenenkörperhöhe erreichten (Ranke und Lindberg 2010). Die Diagnosestellung erfolgte auf Basis des Ätiologie-Klassifikationssystems von KIGS. Der unüblich hohe Anteil an Patienten mit SRS am Patientenkollektiv lässt jedoch an der Genauigkeit der Diagnosestellung und somit an der korrekten Diagnose bezüglich der Patienten mit SRS zweifeln.

Die SGA-Gruppe und die SRS-Gruppe unterschieden sich im Größengewinn vom Start der GH-Therapie zur annähernden Erwachsenenkörperhöhe nicht. Jedoch war die erreichte Erwachsenenkörperhöhe in der SRS-Gruppe signifikant niedriger (-2,9 vs. -2,12 SDS). Die tatsächlich erreichte Erwachsenenkörperhöhe war abhängig von der Körperhöhe zu Therapiebeginn,

d.h. je größer die Kinder hier waren desto größer waren sie auch am Ende der Therapie. Außerdem war die Erwachsenenkörperhöhe abhängig vom Ansprechen auf die rhGH-Therapie im ersten Jahr: mehr Größenzuwachs in dieser Zeit war signifikant besser. Wenn die GH-Therapie früh begonnen wurde und die Kinder eine lange Therapiephase hatten, konnten sie einen ausgeprägteren Größengewinn erzielen. Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit unseren Beobachtungen. Unsere Patienten mit SRS wurden jedoch deutlich größer (-2,12 SDS vs. -2,9 SDS), waren aber auch zu Therapiebeginn schon größer (-3,34 SDS vs. -4,0 SDS) und wurden kürzer therapiert (5,8 Jahre vs. 7,8 Jahre), was theoretisch zu einem schlechteren Ergebnis führen sollte. Allerdings erhielten unsere Patienten eine höhere GH-Dosierung (51 µg/kg/d vs. 39 µg/kg/d). Dies und die eventuelle fehlerhafte Zuordnung zum SRS in der Studie von Ranke et al. mag zu einem besseren Outcome unserer Patienten beitragen, insbesondere aber die größere Ausgangsgröße zu Beginn der Therapie.

Maiorana und Cianfarani veröffentlichten 2009 eine Metaanalyse von Studien über den Einfluss der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe von Kindern, die SGA geboren wurden (Maiorana und Cianfarani 2009). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass GH-behandelte Patienten um 0,9 SDS größer wurden als ihre Kontrollgruppe. Der mittlere Größengewinn während der Therapie lag bei 1,5 SDS im Vergleich zu nur 0,25 SDS bei den unbehandelten Kontrollpatienten. Die GH-Therapie war somit erfolgreich und reduzierte das Größendefizit der Erwachsenenkörperhöhe. Der Größengewinn in unserer Gruppe lag bei 1,22 SDS versus 0,21 SDS. Damit stimmen diese Ergebnisse einer sehr heterogenen Gruppe von SGA-geborenen Kindern mit unseren Daten von Patienten mit SRS fast überein.

Smeets et al. verglich in einer longitudinalen Studie den Einfluss der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe von 62 SRS-Kindern mit 227 nicht-syndromalen SGA-geborenen Kindern (Smeets, C C J et al. 2016). Wie in unserer Studie waren die Kinder SGA-geboren. Sie wurden laut der Empfehlung der EMA mit einer GH-Dosierung von 35 µg/kgKG/d behandelt, etwas

weniger als bei uns (51 µg/kgKG/d). Die Kinder mit SRS starteten etwas kleiner mit einer Körperhöhe von -3,67 SDS (vs. -3,34 SDS bei uns), erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von -2,17 SDS (vs. -2,12 SDS bei uns) und hatten einen allgemeinen Größengewinn von 1,50 SDS (vs. 1,22 SDS bei uns). Die Studie von Smeets et al. unterscheidet im Gegensatz zu uns das Ergebnis von Männern und Frauen nicht. Kinder mit einer mUPD7 wurden wie bei uns tendenziell größer. Diese Ergebnisse der gesamten Kohorte sind somit unseren sehr ähnlich und bestätigen den allgemeinen Erfolg der GH-Therapie. Kinder mit SRS und nichtsyndromale SGA-geborene Kinder profitierten bei Smeets et al. gleichermaßen von einer GH-Therapie.

Tabelle 6 Wesentliche Ergebnisse der eigenen Studie im Vergleich zu (Toumba et al. 2010; Ranke und Lindberg 2010; Smeets, C C J et al. 2016)

	Eigene Studie (n = 37)	Toumba et al. (n = 26)	Ranke et al./ KIGS (n = 55)	Smeets et al. (n = 62)
11p15/mUPD7/neg/nd	12/5/15/5	-	-	31/11/20/0
Gestationsalter(Wochen)	37,8	38,0	38,0	37,6
Geburtslänge (SDS)	-3,0	-2,7	-3,0	-4,0
Geburtsgewicht (SDS)	-3,0	-3,8	-3,0	-2,8
Zielkörperhöhe (SDS)	-0,1	-0,9	-0,7	-0,2
Alter zu Beginn (Jahre)	7,2	5,2	7,8	4,9
Körperhöhe zu Beginn (SDS)	-3,3	-2,7	-4,0	-3,7
Dosierung (µg/kg/d)	51	50	39	35
Therapiedauer (Jahre)	5,6	9,8	7,9	5,6
Größengewinn (SDS)	1,2	1,4	1,1	1,5
Erwachsenenkörperhöhe (SDS)	-2,1	-1,3	-2,9	-2,2

4.2 Die Erwachsenenkörperhöhe und der Größengewinn

4.2.1 Ergebnis der Frauen

Die weiblichen Patienten starteten bei Therapiebeginn mit einem Größendefizit von $-3,96 \pm 1,22$ SDS und konnten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,49 \pm 0,83$ SDS erreichen. Das bedeutet einen Größengewinn von $+1,47$ SDS. Im Vergleich dazu starteten die unbehandelten Frauen mit $-2,47 \pm 1,41$ SDS, verzeichneten keinen Größengewinn und erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,52 \pm 1,85$ SDS. Somit konnten die behandelten Frauen einen Größengewinn von $1,52$ SDS mehr verzeichnen als die unbehandelten Frauen. Am Ende waren sie jedoch um $0,05$ SDS kleiner.

Die Zuordnung der weiblichen Patienten zu 5 Matching Pairs zeigte, dass die behandelten Mädchen um nur $0,7 \pm 2,22$ SDS größer wurden, das entspricht $4,0 \pm 12,7$ cm.

Kombiniert man den mittleren Größengewinn der beiden Methoden ergibt der mittlere Größengewinn $1,11$ SDS bzw. $7,4$ cm. Eine normale Erwachsenenkörperhöhe erreichten nur 25% der behandelten Frauen. Prozentual gesehen waren das sogar noch weniger Patientinnen als in der unbehandelten Kohorte.

Den scheinbar enttäuschenden Effekt der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe der Frauen erklären wir uns damit, dass unsere Kohorte behandelter Frauen zu Beginn sehr klein war. Da nur Mädchen eine Therapie erhielten, die ein sehr großes Wachstumsdefizit aufwies, entstand hieraus wahrscheinlich eine Verzerrung des Ergebnisses. Der Leidensdruck durch eine geringe Körperhöhe ist im Geschlechtervergleich bei Männern allgemein höher anzusehen. Die Entscheidung zu einer Therapie, insbesondere zu Zeiten in denen das Nutzen-Risiko-Profil der GH-Therapie noch weitestgehend unklar war, kann zu einer Selektion der am stärksten betroffenen Mädchen geführt haben. Das im Vergleich zu den unbehandelten Frauen um $-1,5$ SDS größere Größendefizit der Therapierten fällt dann ins Gewicht. Die unbehandelten Frauen hingegen waren mit $-2,47$ SDS für Patienten mit SRS untypisch groß, was nur

0,35 SDS kleiner ist, als unser Endergebnis für behandelte Männer und Frauen. Dies beeinflusst das Ergebnis natürlich erheblich.

Toumba et al. ermittelte in ihrer Studie mit 26 Kindern mit SRS für die behandelten Frauen eine Erwachsenenkörperhöhe von -2,3 SDS, ein etwas besseres Ergebnis als unseres mit -2,49 SDS. Männer und Frauen starteten dort gemeinsam mit einem geringeren Größendefizit bei einer Größe von -2,74 SDS (vs. -3,34 SDS beide/ -3,96 SDS Frauen bei uns). Eine detaillierte Aufschlüsselung der Ergebnisse bezüglich der Frauen findet sich bei Toumba et al. nicht. Wir haben eine positive Korrelation einer größeren Ausgangskörperhöhe mit einer größeren Erwachsenenkörperhöhe gezeigt, was gut zu den Ergebnissen von Toumba et al. passt (Toumba et al. 2010).

In der KIGS-Studie erreichten erstaunlicherweise die Frauen nur eine Größe von -3,26 SDS bzw. 145,4 cm bei 16,8 Jahren (Ranke und Lindberg 2010). Dies liegt sogar noch deutlich unter unserem Ergebnis von -2,49 SDS. Mädchen und Jungen starteten hier gemeinsam bei einer Größe von -4,0 SDS (Mädchen sind nicht getrennt aufgeführt), was der Ausgangsgröße unserer Mädchen entspricht. Die Kinder wurden für 7,8 Jahre (vs. 5,8 Jahre bei uns) behandelt, was sogar einer längeren Therapiedauer als bei uns entspricht, jedoch mit einer niedrigeren Dosis mit 39 µg/kg/Tag (vs. 50,7 µg/kg/d). Die GH-Dosierung war bei uns jedoch kein Erfolgsprädiktor, die Therapiedauer hingegen schon, was zu einem besseren Ergebnis in der KIGS-Studie führen sollte. Die widersprüchlichen Ergebnisse sind schwer zu erklären. Die Diagnosestellung der Kinder mit SRS der KIGS Datenbank erfolgte auf Basis des Ätiologie-Klassifikationssystems von KIGS. Ranke et al. analysierte die Daten von 2663 kleinwüchsigen Kindern mit SGA und/oder IUGR und 55 mit SRS (Ranke und Lindberg 2010). Der unüblich hohe Anteil an Patienten mit SRS am Patientenkollektiv lässt jedoch an der Genauigkeit der Diagnosestellung und somit an der korrekten Diagnose bezüglich der Patienten mit SRS zweifeln. Denkbar wäre, dass eine Missklassifikation der Patienten zu diesen widersprüchlichen Ergebnissen geführt hat. Insgesamt zeigt jedoch auch die KIGS-Studie, dass eine

GH-Therapie bei Mädchen wie bei uns einen Erfolg zeigt, jedoch weniger ausgeprägt als erwartet.

Tabelle 7 Vergleich der Ergebnisse der eigenen Studie der Frauen mit Toumba et al. 2010; Ranke und Lindberg 2010 (*keine Unterscheidung Männer/Frauen)

Frauen	Eigene Studie (n = 16)	Toumba et al. (n = 10)	Ranke et al./ KIGS (n = 24)
Alter zu Beginn (Jahre)	6,7	5,2*	7,0*
Körperhöhe zu Beginn (SDS)	-4,0	-2,7*	-4,0*
Dosierung (µg/kg/d)	51	50*	39*
Therapiedauer (Jahre)	5,8	9,8*	7,8*
Größengewinn (SDS)	1,47	0,4	0,7
Erwachsenenkörperhöhe (SDS)	-2,5	-2,3	-3,26

Wollmann et al. ermittelte bei spontanem Wachstumsverlauf eine Erwachsenenkörperhöhe von -4,2 SDS für weibliche SRS Patientinnen (Wollmann et al. 1995). Die Studie analysierte gemischt Längs- und Querschnittsdaten von unbehandelten Patienten mit SRS aus der pädiatrisch-endokrिनologischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Tübingen und der Literatur. In der Studie werden nur Daten auf den altersbezogenen Querschnitt dargestellt. Eine getrennte Auswertung der longitudinal erhobenen Daten erfolgt nicht.

Unsere unbehandelten Frauen wurden deutlich größer und hatten ein Größen-defizit von nur $-2,52 \pm 1,85$ SDS. Es ist allerdings hervorzuheben, dass unsere unbehandelten Frauen bereits zu Beginn ungewöhnlich groß waren im Vergleich zu den bisher bekannten Körperhöhen von Kindern mit SRS. Unsere Kohorte startete bei einer Größe von $-2,47 \pm 1,14$. In einem vergleichbaren Alter von ca. sieben Jahren wiesen die unbehandelten Mädchen bei Wollmann et al. ein Größen-defizit von -4,5 SDS auf, was im Vergleich -2 SDS weniger ist. Konzentriert man sich nur auf den Größengewinn, so relativiert sich der scheinbare

Unterschied der Erwachsenenkörperhöhe aber. Unsere unbehandelten, weiblichen Patienten blieben ungefähr gleich groß (-0,05 SDS), während das Patientenkollektiv von Wollmann et al. einen Größengewinn von 0,3 SDS von ihrer Ausgangsgröße (-4,5 SDS) zu ihrer Erwachsenenkörperhöhe (-4,2 SDS) erreichte.

Ein direkter Vergleich zwischen unserer Studie und der von Wollmann et al. ist nur schwer zu ziehen und definitive Aussagen sind schwer zu treffen. Unsere Kohorte unbehandelter Frauen bestand nur aus fünf Frauen im Gegensatz zu 29 Frauen bei Wollmann et al. Unsere Kohorte ist damit zu klein. Da die Daten von Wollmann et al. weitestgehend im Querschnitt ausgewertet wurden und unsere Studie eine Longitudinalstudie ist, ist der strukturelle Unterschied zwischen den Studien zu groß. Unsere unbehandelten Frauen waren bereits zu Beginn ungewöhnlich groß.

Zusammenfassend konnten wir einen deutlichen Größengewinn durch die GH-Therapie bei den Frauen ermitteln, jedoch verbunden mit einer im Vergleich zur unbehandelten Gruppe unerwartet niedrigen Erwachsenenkörperhöhe. Gestützt werden unsere Ergebnisse durch die aktuelle Literatur. Ob Frauen insgesamt tatsächlich weniger gut auf eine GH-Therapie ansprechen, kann schlussendlich nicht geklärt werden. Da aber das Größendefizit der Erwachsenengröße im Verhältnis zum Größendefizit der Größe zu Therapiebeginn durch die rhGH-Therapie deutlich reduziert wird, scheint dies auch unwahrscheinlich. Dennoch wird es weitere Untersuchungen an einer größeren weiblichen Kohorte brauchen für eine abschließende Aussage.

4.2.2 Ergebnis der Männer

Die männlichen Patienten starteten bei Therapiebeginn mit einem Größendefizit von $-3,02 \pm 1,06$ SDS und konnten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-1,84 \pm 1,00$ SDS erreichen. Das bedeutet einen Größengewinn von 1,18 SDS. Im Vergleich zu den unbehandelten Männern ein signifikanter Erfolg, die mit $-3,88 \pm 1,26$ SDS starteten und mit kaum einem Größengewinn von

+0,36 SDS eine Erwachsenenkörperhöhe von $-3,52 \pm 0,91$ SDS erreichten. Am Ende waren die behandelten Männer um 1,68 SDS größer und konnten einen um 0,82 SDS größeren Größengewinn verzeichnen.

Die Zuordnung der männlichen Patienten zu 10 Matching Pairs zeigte auch hier, dass die behandelten Jungen um $1,5 \pm 0,82$ SDS, also $11,1 \pm 6,1$ cm, größer wurden.

Wir verwendeten diese zwei verschiedenen statistischen Auswertungen um den Erfolg der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe zu prüfen. Beide zeigten ein eindeutiges Ergebnis. Behandelte Männer werden größer und profitieren von einer GH-Therapie. Kombiniert man diese zwei Methoden, bei einem mittleren Größengewinn von 0,82 SDS und 1,50 SDS, erhält man einen mittleren Größengewinn von ungefähr 1,16 SDS bzw. 8,0 cm. Die Hälfte der behandelten Männer konnte damit eine bevölkerungstypische, normale Größe erreichen. Die unbehandelten Männer blieben hingegen kleinwüchsig.

Toumba et al. berichtet von einer Erwachsenenkörperhöhe von -1,0 SDS bei den Männern. Das übertrifft sogar unser Ergebnis mit -1,84 SDS. Männer und Frauen starteten gemeinsam mit einem geringeren Größendefizit bei einer Größe von -2,74 SDS (vs. -3,34 SDS beide/ -3,02 SDS Männer bei uns). Eine detaillierte Aufschlüsselung der Ergebnisse bezüglich der Männer findet sich bei Toumba et al. nicht. Eine größere Ausgangsgröße zu Beginn der Therapie erhöht damit die Chancen auf eine größere Erwachsenenkörperhöhe. Wir konnten in unserer Studie eine positive Korrelation von Größendefizit zu Erwachsenenkörperhöhe zeigen. Die Ergebnisse von Toumba et al. stehen damit voll im Einklang mit unseren Ergebnissen (Toumba et al. 2010).

Die KIGS-Analyse von SGA-geborenen Kindern von Ranke et al. verzeichnete einen Größengewinn von 1,3 SDS für alle Männer und eine Erwachsenenkörperhöhe speziell für Männer mit SRS von median 161,3 cm bei 16,8 Jahren, was -2,16 SDS entspricht. Das Ergebnis liegt etwas unter unserem Ergebnis von -1,84 SDS. Hier starteten Mädchen und Jungen gemeinsam jedoch mit einem Größendefizit von -4,00 SDS, was deutlich unter unserer Ausgangsgröße

liegt. Auch hier kann man den Einfluss der Ausgangsgröße auf die Erwachsenenkörperhöhe und einen positiven Effekt der GH-Therapie bei Männern gut sehen (Ranke und Lindberg 2010).

Tabelle 8 Vergleich der Ergebnisse der eigenen Studie der Männer mit Ranke und Lindberg 2010; Toumba et al. 2010 (*keine Unterscheidung Männer/Frauen)

Männer	Eigene Studie (n = 21)	Toumba et al. (n = 10)	Ranke et al./ KIGS (n = 31)
Alter zu Beginn (Jahre)	7,5	5,2*	7,0*
Körperhöhe zu Beginn (SDS)	-3,0	-2,7*	-4,0*
Dosierung (µg/kg/d)	50	50*	39*
Therapiedauer (Jahre)	5,5	9,8*	7,8*
Größengewinn (SDS)	1,2	1,7	1,9
Erwachsenenkörperhöhe (SDS)	-1,8	-1,0	-2,1

Wollmann et al. ermittelte eine Erwachsenenkörperhöhe von -3,7 SDS nach spontanem Wachstumsverlauf ohne Therapie von elf ihm zur Verfügung stehenden männlichen Patienten mit SRS. Die Ergebnisse liegen sogar etwas unter unserer mittleren Erwachsenenkörperhöhe von -3,52 SDS unserer unbehandelten männlichen Patienten mit SRS, stehen aber grob im Einklang mit unserem Ergebnis. Auch hier kann jedoch ein Vergleich nur bedingt gezogen werden, da die Daten von Wollmann et al. gemischt im Längs- und Querschnitt erhoben wurden. Sowohl unsere Studie wie auch die von Wollmann et al. erhobenen Daten zeigen deutlich, dass ohne Therapie im Prinzip keine Chance auf eine der Normalbevölkerung entsprechende Erwachsenenkörperhöhe besteht (Wollmann et al. 1995).

Zusammenfassend konnten wir mit einer GH-Therapie einen sehr guten Erfolg für die Erwachsenenkörperhöhe der Männer erzielen und unsere Daten werden klar durch die aktuelle Literatur gestützt.

4.2.3 Ergebnis Vergleich Männer und Frauen

Die behandelten Mädchen waren zu Therapiebeginn signifikant kleiner als die behandelten Jungen. Behandelte Frauen blieben als Erwachsene um 0,65 SDS signifikant kleiner als behandelte Männer. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn wurde bei den behandelten Frauen mit +1,47 SDS ein ausgeprägterer Größengewinn verzeichnet als bei den behandelten Männern mit nur +1,18 SDS. Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern war jedoch nicht signifikant.

Trotz der offensichtlichen Unterschiede konnte die multiple Regression das Geschlecht nicht als unabhängigen Prädiktor für die Erwachsenenkörperhöhe ermitteln. Wir führen das auffällig unterschiedliche Ergebnis darauf zurück, dass die Mädchen zu Beginn signifikant kleiner waren als die Jungen. Ebenso standen verhältnismäßig wenige unbehandelte Mädchen zur Auswertung zur Verfügung. Dies führt zwangsläufig zu einer Verfälschung der Ergebnisse.

4.3 Das erreichte Erwachsenengewicht

Der BMI stieg bei den behandelten Mädchen von $-2,69 \pm 1,98$ SDS auf $-0,96 \pm 2,00$ SDS, bei den behandelten Jungen von $-2,42 \pm 1,88$ SDS auf $-0,53 \pm 0,89$ SDS. Die Ergebnisse waren für alle signifikant.

Die unbehandelten Patienten erreichten einen BMI von -1,2 SDS (Mädchen) und 0,41 SDS (Jungen). Es lagen uns jedoch nur für drei Mädchen und drei Jungen die Erwachsenengewichte vor. Das Ausgangsgewicht war sogar nur bei einem Mädchen und zwei Jungen bekannt. Auf Grund der zu geringen Patientenzahl kann keine verlässliche Aussage zum Ergebnis getroffen werden.

Der Body Mass Index (BMI) liegt üblicherweise meist unter ≤ -2 SDS (Wollmann et al. 1995; Netchine et al. 2007) und damit zeigen unsere Patienten zu Therapiebeginn das erwartete Defizit. Auch als Erwachsene liegen sie im typischen Bereich für Patienten mit SRS. Übergewicht wie auch Untergewicht ist mit einem erhöhtem gesundheitlichen Risiko, insbesondere einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert und damit unerwünscht (Park et al. 2017). Daten zum Gewicht unbehandelter erwachsener Patienten mit SRS finden sich in der Literatur kaum. Erwachsene Patienten mit SRS erreichen selten einen BMI über 25 kg/m^2 und liegen damit maximal im normalgewichtigen Bereich (Binder et al. 2011). Der BMI verbesserte sich im Sinne einer Reduktion des unerwünschten Defizits im untergewichtigen Bereich beachtlich, bei den Mädchen um $1,73$ SDS und bei den Jungen um $1,89$ SDS. Gestützt werden diese Ergebnisse von Reinehr et al. Er zeigte in einer longitudinalen Analyse der KIGS Daten mit Kindern mit idiopathischen Wachstumshormonmangel, Turner Syndrom, Prader-Willi Syndrom und insbesondere 281 SGA-geborenen Kindern, dass ein GH-Therapie neben einer Normalisierung der Körperhöhe auch eine Normalisierung des Gewichts bewirken kann. Kinder mit SRS werden hier jedoch nicht gesondert beschrieben (Reinehr et al. 2014). Auch Toumba et al. beschrieb eine signifikante Verbesserung des BMI von $-1,55$ SDS auf $-0,27$ SDS durch die GH-Therapie bei ihren 27 untersuchten Kinder mit SRS (Toumba et al. 2010).

Detaillierte Studien in Bezug auf das Gewicht finden sich jedoch aktuell nicht in der Literatur. Dennoch ist die Wirkung einer GH-Therapie auf das Körpergewicht durch Normalisierung des Gewichts anhand der aktuellen Datenlage damit positiv zu werten und wird durch unsere Ergebnisse gestützt.

4.4 GnRHa-Therapie

Bei sieben der GH-therapierten Mädchen wurde für $2,4 \pm 0,9$ Jahre und neun Jungen für $2,4 \pm 0,8$ Jahre eine Behandlung mit einem GnRH-Analogon durchgeführt, bei einer Körperhöhe bei Pubertätsbeginn unter der dritten Perzentile.

Eine GnRHa-Therapie war mit der Erwachsenenkörperhöhe und dem Gesamtgrößengewinn negativ korreliert.

Eine GnRHa-Therapie wird durchgeführt, um die präpubertäre Wachstumsperiode zu verlängern und den Schluss der Epiphysenfugen zu verzögern. Damit wird den Patienten die Chance auf eine größere Erwachsenenkörperhöhe gegeben. Unser Ergebnis scheint hier widersprüchlich. Die negative Korrelation der GnRHa-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe erklären wir durch einen negativen Auswahlereffekt. Die Therapie erhielten nur diejenigen Kinder, die bei Pubertätsbeginn zu den Kleinsten gehörten, also mit ihrer Körperhöhe unter der dritten Perzentile lagen. Bei diesen Kindern war die Chance eines relevanten Körperhöhengewinns in dieser späten Phase des Wachstums gering.

Zur Wirksamkeit einer GnRHa-Therapie bei bestehender GH-Therapie gibt es bisher noch nicht ausreichend Daten. Die negative Korrelation der GnRHa-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe und den Gesamtgrößengewinn in unserer Studie lässt am positiven Effekt der Kurzzeit-GnRHa-Therapie zweifeln. Frühere Studien über die GnRHa-Therapie bei Kleinwuchs unterschiedlicher Genese ohne Pubertas praecox zeigen, dass eine Kurzzeit-GnRHa-Therapie ohne rhGH-Therapie für die Dauer von weniger als vier Jahren, keine relevanten Auswirkungen auf die Erwachsenenkörperhöhe hat (Yanovski et al. 2003). Yanovski et al. analysierte 50 kleinwüchsige Erwachsene mit einer niedrigen genetischen Zielgröße in einer randomisierten, doppelblind Placebo-kontrollierten Studie und ermittelte ein positives Ergebnis mit einem Plus von 3 cm nach 3 Jahren Therapie für eine GnRHa-Therapie. Die Ursache des Kleinwuchses der Patienten mit Ein- und Ausschlusskriterien war jedoch nicht definiert und es erfolgte keine rhGH-Therapie.

Smeets et al. konnte einen positiven Effekt von GnRH-Analoga auf die Erwachsenenkörperhöhe von SRS und nichtsyndromalen SGA-geborenen Kindern zeigen (Smeets, C C J et al. 2016). In der longitudinalen Studie wurden 67 Kinder mit SRS untersucht, von denen 17 Kinder (12 Mädchen/5 Jungen) eine zusätzliche GnRHa-Therapie erhielten. Ab Pubertätsbeginn verloren diese Pati-

enten mit SRS erwartungsgemäß auf den Gesamtgrößengewinn gerechnet 0,75 SDS an Höhe (vs. 0,78 SDS bei uns). Der Größengewinn der Mädchen ab Pubertätsbeginn war aber größer, wenn sie eine GnRHa-Therapie erhielten. Sie gewannen $26,3 \pm 6,1$ cm (0,94 SDS). Damit erreichten sie eine Erwachsenenkörperhöhe von $155,0 \pm 4,6$ cm (-1,61 SDS). Die Jungen erzielten ein noch besseres Ergebnis. Hier gewannen die mit GnRHa-Behandelten $33,1 \pm 2,8$ cm (0,07 SDS) und erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von 175,6 cm (-0,23 SDS).

Bei uns waren Mädchen bei GnRHa-Therapiebeginn jedoch kleiner ($126,77 \pm 5,03$ cm (-2,19 \pm 0,95 SDS) vs. 132,1 cm (-0,67 \pm 1,7 SDS)) und erreichten eine geringere Erwachsenenkörperhöhe ($149,2 \pm 4,7$ cm (-2,84 \pm 0,83 SDS) vs. $155,0 \pm 4,6$ cm (-1,61 \pm 0,8 SDS)). Das entspricht dennoch einem ähnlichen Größengewinn von 22,43 cm (0,65 SDS) vs. $26,3 \pm 6,1$ cm (0,94 SDS). Trotz negativer Korrelation zum Gesamtgrößengewinn erzielten wir einen vergleichbaren pubertären Größengewinn. Das schlechte Outcome in Bezug auf die Erwachsenenkörperhöhe erklärt sich bei uns am ehesten durch die Auswahl deutlich kleinerer Patienten zu Beginn der GnRHa-Therapie im Gegensatz zu der Studie von Smeets et.al.

In einer Folgestudie von Binder et. al. mit einem ähnlichen Patientenkollektiv zeigt sich dann sogar klar, dass ein Restwachstum nach Gonadarche bei GnRHa-Behandlung höher ist (Binder et al. 2017).

Jungen waren hingegen bei GnRHa-Therapiebeginn ähnlich groß mit $139,2 \pm 6,5$ cm (-1,10 \pm 1,0 SDS) vs. 142,5 cm (-0,15 \pm 1,1 SDS), erreichten jedoch eine deutlich kleinere Erwachsenenkörperhöhe mit $164,1 \pm 5,2$ cm (-2,01 \pm 0,76 SDS) vs. 175,6 cm (-0,22 \pm 0,42 SDS) und gewannen nur 24,92 cm (0,9 SDS) vs. $33,1 \pm 2,8$ cm (0,07 SDS). Unsere Kohorte mit 9 Jungen war jedoch größer als die vom Smeets et al. mit 5 Jungen, so dass unsere Ergebnisse repräsentativer sind. Beide Kohorten sind jedoch für eine abschließende Aussage zur Wirksamkeit der GnRHa-Therapie zu klein.

Zusammenfassend sprechen die bisherige Literatur und unser erzielter Größengewinn für einen positiven Effekt der GnRHa-Therapie. Der wahre Einfluss einer GnRHa-Therapie kann durch unsere Studie nicht geklärt werden und muss in zukünftigen, prospektiven Studien noch überprüft werden.

4.5 Hormonspiegel

Die IGF-1-Serumspiegel all unserer behandelten Patienten entsprachen zu Beginn der GH-Therapie der altersspezifischen Norm. Während der GH-Behandlung stiegen sie wie erwartet in hoch-normale Bereiche und bei 10 % der Patienten konnten sogar IGF-1-Werte über + 2 SDS gemessen werden.

Die IGFBP-3-Spiegel waren schon vor Therapie in einem hoch-normalen Bereich und stiegen bei der Hälfte der behandelten Patienten noch weiter stark an. Sie lagen nach zwei Therapiejahren bei der gesamten behandelten Gruppe bei $1,87 \pm 1,03$ SDS.

Binder et al. berichtete über unangemessen erhöhte IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel bei präpubertären Kindern mit SRS mit einer Hypomethylierung der *ICR1* im Vergleich zu solchen mit idiopathischem SRS oder mit einer *mUPD7* oder nichtsyndromalen SGA-geborenen Kindern vor und unter rhGH-Therapie (Binder et al. 2008). Das Patientenkollektiv überschneidet sich z.T. mit unserem. Eine als Erklärung vorgeschlagene milde IGF-1-Resistenz bei Patienten mit SRS mit Hypomethylierung der *ICR1* wurde von den in vitro Experimenten von Iliev et al. nicht gestützt (Iliev et al. 2014)

Interessanterweise konnten wir diesen Unterschied unter rhGH-Therapie in dieser Studie nicht beobachten. Die erhöhten Serumspiegel betrafen unspezifisch alle Kinder. Der Erfolg der GH-Therapie war unabhängig vom Epigenotyp.

Der Fokus dieser Studie lag jedoch nicht auf der Analyse von IGF-1- und IGFBP-3-Spiegeln. Zudem überschneidet sich das Patientenkollektiv der Studie von Binder et al. 2008 mit der dem der vorliegenden Studie. Eine Beurteilung unserer Ergebnisse ist daher nur eingeschränkt möglich und dies stellt nur eine Beobachtung dar. Es wäre interessant weitere Patienten mit SRS und ihre en-

dokrine Antwort auf eine GH-Therapie in einer folgenden Studie zu untersuchen.

4.6 Genotypisierung

Wir prüften den Einfluss des Epigenotyps in unserer mit GH therapierten Kohorte. In Bezug auf die Erwachsenenkörperhöhe und den Größengewinn stellte der Epigenotyp der Patienten mit SRS keinen signifikanten Erfolgsprädiktor dar. Die Beobachtung (nicht-signifikant), dass Patienten mit einer mUPD7 tendenziell ein besseres Ergebnis erzielen als Patienten mit idiopathischem SRS oder einer Hypomethylierung der *ICR1*, deckt sich mit vorherigen Studien (Binder et al. 2008; Smeets, C C J et al. 2016).

Unsere Patienten mit einer mUPD7 verbesserten ihre Körperhöhe von $-3,72 \pm 1,23$ SDS auf $-1,61 \pm 0,48$ SDS, d.h. ein Größengewinn von 2,11 SDS. Patienten mit einer Hypomethylierung der *ICR1* verbesserten ihre Größe von $-3,16 \pm 1,65$ SDS auf $-1,85 \pm 1,03$ SDS, d.h. ein Größengewinn von nur 1,31 SDS.

In der Studie von Smeets et al. konnten Patienten mit SRS mit einer Hypomethylierung der *ICR1* 0,91 SDS gewinnen (Start GH-Therapie -3,69 SDS, Erwachsenenkörperhöhe -2,42 SDS) und Patienten mit einer mUPD7 2,04 SDS (Start GH-Therapie -3,73 SDS, Erwachsenenkörperhöhe -2,00 SDS). Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ($p = 0,12$), aber wie in unserer Kohorte gab es eine Tendenz zu mehr Größengewinn in der mUPD7-Gruppe (Smeets, C C J et al. 2016).

In der Studie von Binder et al. zeigten Patienten mit einer mUPD7 mit +2,5 SDS nach drei Jahren Therapie ebenfalls eine Tendenz zu einem stärkeren Größengewinn im Vergleich zu Patienten mit einer Hypomethylierung der *ICR1* mit +1,4 SDS. Das Ergebnis war wie in unserer Studie nicht signifikant ($p = 0,08$). Mit der Matched Pair Technik konnte sogar ein signifikantes Ergebnis errechnet werden mit +2,5 SDS für mUPD7 Patienten und +1,5 SDS für Patienten mit einer Hypomethylierung der *ICR1* ($p < 0,0075$). Es wurden jedoch nur fünf

Matched Pairs gebildet, so dass die Aussagekraft des Ergebnisses sehr eingeschränkt ist (Binder et al. 2008).

Uns standen leider ebenfalls nur fünf behandelte Patienten mit einer mUPD7 zur Verfügung. Dies macht es uns nicht möglich, aussagekräftige Schlüsse daraus zu ziehen. Interessanterweise steht aber der Trend im Einklang mit der aktuellen Datenlage, so dass in einer weiteren Studie mit einer größeren Kohorte durchaus ein signifikantes Ergebnis erreicht werden könnte.

4.7 Dosierung und unerwünschte Wirkungen von GH

Die empfohlene Dosis von rhGH für die Therapie von ehemals SGA-geborenen, kleinwüchsigen Kindern, liegt in Europa bei 35 µg/kg/d. Eine Dosis von 50 µg/kg/d sollte nicht überschritten werden, um das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren.

Wir haben leider keine Daten zu verschiedenen GH-Dosierungsschemata. Unser Patientenkollektiv erhielt eine vergleichsweise hohe, homogene Dosierung von $51,1 \pm 12,8$ µg/kg/d. Trotzdem gab es keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der GH-Therapie. Eventuelle langfristige Folgen müssten zu einem späteren Zeitpunkt in einer gesonderten Studie überprüft werden.

Hierzu gab es im Rahmen der SAGhE-Studie (Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe) kontrovers diskutierte Ergebnisse. In einem vorab veröffentlichten Teil der Studie aus Frankreich wurde eine erhöhte Gesamtmortalität errechnet, insbesondere durch Knochentumore, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Zudem wurde eine erhöhte Mortalität durch eine Dosis über 50 µg/kg/d gezeigt (Carel et al. 2012). Hierdurch entstand viel Verunsicherung. Bereits im selben Jahr wurden die Daten aus Belgien, Schweden und den Niederlanden veröffentlicht, welche die Ergebnisse aus Frankreich nicht unterstützten (Savendahl et al. 2012). Ein im Jahr 2018 veröffentlichtes Review konnte in der Literaturrecherche aus Studien der Jahre 1988 bis 2016 ebenso kein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für Kinder

ohne Risikofaktoren, wie es für das SRS zutrifft, ermitteln, insbesondere auch für Dosierungen über 50 µg/kg/d (Stochholm und Kiess 2018). Auch wenn es diese widersprüchlichen Ergebnisse im Rahmen der SAGhE-Studie gab, kann die aktuelle Literatur keine Hinweise darauf liefern, dass unerwünschte Wirkungen bei Kindern ohne Risikofaktoren tatsächlich relevant wären. Auch wir haben in unserer Studie bis zum Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe keine unerwünschten Wirkungen durch die rhGH-Therapie beobachtet.

Wir konnten für die GH-Dosierung keine positive Korrelation zur Erwachsenenkörperhöhe ermitteln. Bei Toumba et al. erhielten die Kinder eine ähnliche Dosierung wie unsere (ca. 50 µg/kg/d vs. 51 µg/kg/d bei uns). In den Studien von Smeets et al. (35 µg/kg/d) und Ranke et al. (39 µg/kg/d) konnten mit einer etwas niedrigeren Dosierung ebenfalls ein positives Ergebnis der Erwachsenenkörperhöhe erzielt werden (Ranke und Lindberg 2010; Toumba et al. 2010; Smeets, C C J et al. 2016). Damit wäre es denkbar allgemein eine niedrigere Dosierung zur Risikoreduktion von unerwünschten Wirkungen der GH-Therapie zu wählen. Für eine klare Aussage bezüglich der optimalen Dosierung bräuchte es jedoch eine gesonderte Untersuchung mit einer größeren Kohorte, die den Effekt einer höheren und etwas niedrigeren Dosierung vergleicht.

Die noch ungeklärte optimale Dosierung in der Literatur bei gleichzeitig wenig beschriebenen unerwünschten Wirkungen unter einer Dosierung von 50 µg/kg/d und unsere positiven Beobachtungen an unserer kleinen Kohorte, geben uns Sicherheit, nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, hochnormale Dosen zu verabreichen, um den Patienten hierdurch die besten Chancen für eine größere Erwachsenenkörperhöhe zu geben. Unerlässlich bleibt jedoch die Prüfung des individuellen Risikoprofils der Patienten. Eine optimale Dosierung muss in weiteren Studien ermittelt werden (Blethen et al. 1996; Maneatis et al. 2000; Cutfield et al. 2000; Ranke et al. 2000; Wit et al. 2005; Wit und Rekers-Mombarg, L T M 2002; Clayton et al. 2007; van Dijk et al. 2007; Carel und Butler 2010)

4.8 Limitationen dieser Studie

Die Daten der hier vorliegenden Studie wurden weitestgehend retrospektiv erhoben und sind somit nicht lückenlos dokumentiert. Die prospektive Datenerhebung erfolgte per Fragebogen per Post und einige Messungen der Erwachsenenkörperhöhe im häuslichen Rahmen. Die Messungen und Dokumentation in der Sprechstunde wurden mit äußerster Sorgfalt durchgeführt und für die Messungen bei der Befragung per Post wurde dem Briefbogen eine detailgenaue Messanleitung beigelegt. Ungenauigkeiten und Lücken lassen sich dennoch nicht ausschließen. Die Auswahl der Patienten ist naturgemäß auf die uns zur Verfügung stehenden Patienten beschränkt. Ebenso beschränkt sich die Auswahl der Patienten für eine Therapie auf die vom Kleinwuchs am stärksten betroffenen Patienten, was die Daten verzerrt. Daher ist gerade beim Vergleich der behandelten Patienten mit den unbehandelten Patienten Vorsicht geboten. Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie ist einer retrospektiven Studie selbstverständlich überlegen.

Die klinische Diagnose SRS wurde in dieser Studie mit dem Score von Price et al. gestellt (Price et al. 1999). Ein neuerer Score wie der Netchine-Harbison-Score, der erst nach Durchführung der Studie publiziert wurde, kann eventuell die Diagnosestellung verbessern (Azzi et al. 2015). Die Hauptkriterien der Scores sind jedoch deckungsgleich und die jeweiligen Erstuntersucher besaßen eine hohe Expertise. So sind Fehldiagnosen beim idiopathischen SRS unwahrscheinlich.

Wir konnten zusammenfassend einen positiven Effekt der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe bei Patienten mit SRS beobachten mit einem Größengewinn von 1,22 SDS. Der Therapieeffekt entspricht dem Ergebnis bei nichtsyndromalem SGA-Kleinwuchs.

5. Zusammenfassung

Kinder mit SRS erreichen eine Erwachsenenkörperhöhe, die in der Regel ungefähr 4 SD unter dem Durchschnitt der Erwachsenenkörperhöhe der Normalbevölkerung liegt. Der Langzeiteffekt von synthetischem humanem Wachstumshormon auf Patienten mit SRS war bisher unbekannt. Diese retrospektiv-dizentrische Studie vergleicht die Erwachsenenkörperhöhe und den Größengewinn von GH-behandelten Patienten mit SRS mit unbehandelten Patienten mit SRS.

Die behandelte Gruppe bestand aus 37 Patienten, 16 Mädchen und 21 Jungen, die nach strikten klinischen Kriterien diagnostiziert wurden und von denen 32 Patienten epigenotypisiert wurden. 11 Patienten hatten eine ICR1-Hypomethylierung, 1 Patient eine Chromosom 11 Aberration und 5 Patienten eine mUPD7. 15 Patienten wurden negativ getestet. Zu Beginn waren die behandelten Patienten im Mittel $7,2 \pm 2,6$ Jahre alt und ihre mittlere Größe lag bei $-3,34 \pm 1,21$ SDS. Die Patienten wurden im Mittel $5,6 \pm 3,1$ Jahre lang mit einer mittleren GH-Dosierung von $50,1 \pm 12,8$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ behandelt. Die Pubertät wurde bei 16 Patienten mit einem GnRH-Analogen blockiert.

Die unbehandelte Gruppe bestand aus 13 Patienten, 5 Mädchen und 8 Jungen. Die Patienten waren zum Vergleichszeitpunkt zu Beginn im Mittel $6,8 \pm 4,3$ Jahre alt und $-3,34 \pm 1,45$ SDS groß.

Patienten, die mit GH behandelt wurden, erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-2,12 \pm 0,98$ SDS und gewannen damit 1,22 SDS im Vergleich zum Behandlungsbeginn.

Die unbehandelten Patienten erreichten eine Erwachsenenkörperhöhe von $-3,13 \pm 1,37$ SDS und gewannen nur 0,12 SDS. Hier gab es nahezu kein Aufholwachstum.

Bei der Matching Pair Analyse wurden die männlichen Behandelten um $11,1 \pm 6,1$ cm ($1,50 \pm 0,82$ SDS) größer als ihre unbehandelten zugeordneten Partner. Die weiblichen Behandelten wurden um $4,0 \pm 12,7$ cm ($0,70 \pm 2,22$ SDS) größer als ihre zugeordneten Partnerinnen.

Das Outcome der behandelten Patienten war abhängig von der Körperhöhe zu Behandlungsbeginn und der Behandlungsdauer. Der Größengewinn war am größten bei den zu Behandlungsbeginn kleinsten und jüngsten Patienten und eine längere Behandlungsdauer wirkte sich positiv auf den Größengewinn aus. Die Art der epigenetischen Mutation war kein signifikanter Erfolgsprädiktor. Eine Tendenz zu größerem Erfolg zeigten jedoch Patienten mit einer mUPD7. Ein früherer oder späterer Pubertätsbeginn wirkte sich nicht auf die Erwachsenenkörperhöhe aus. Eine GnRHa-Therapie war mit der Erwachsenenkörperhöhe und dem Gesamtgrößengewinn negativ korreliert, was vermutlich auf eine Verzerrung durch die Indikationsstellung zu erklären ist.

Wir konnten zusammenfassend einen positiven Effekt der GH-Therapie auf die Erwachsenenkörperhöhe bei Patienten mit SRS beobachten mit einem Größengewinn von 1,22 SDS. Der Therapieeffekt entspricht dem Ergebnis bei nichtsyndromalem SGA-Kleinwuchs.

6. Literaturverzeichnis

- Abi Habib, Walid/Brioude, Frédéric/Edouard, Thomas/Bennett, James T./Lienhardt-Roussie, Anne/Tixier, Frédérique/Salem, Jennifer/Yuen, Tony/Azzi, Salah/Le Bouc, Yves/Harbison, Madeleine D./Netchine, Irène (2018). Genetic disruption of the oncogenic HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 20 (2), 250–258. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.105>.
- Abu-Amero, S./Monk, D./Apostolidou, S./Stanier, P./Moore, G. (2006). Imprinted genes and their role in human fetal growth. *Cytogenetic and genome research* 113 (1-4), 262–270. <https://doi.org/10.1159/000090841>.
- Abu-Amero, S./Monk, D./Frost, J./Preece, M./Stanier, P./Moore, G. E. (2008). The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 45 (4), 193–199. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053017>.
- Adalsteinsson, Bjorn T./Ferguson-Smith, Anne C. (2014). Epigenetic Control of the Genome—Lessons from Genomic Imprinting. *Genes* 5 (3), 635–655. <https://doi.org/10.3390/genes5030635>.
- Albertsson-Wikland, K. (1989). Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement* 349, 35-41; discussion 53-4.
- Albertsson-Wikland, K./Karlberg, J. (1997). Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement* 423, 193–195.
- Al-Fifi, Suliman/Teebi, Ahmad S./Shevell, Michael (1996). Autosomal dominant Russell-Silver syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 61 (1), 96–97. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320610108>.
- Anderson, Jeff/Viskochil, David/O'Gorman, Molly/Gonzales, Chad (2002). Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: a pilot study. *American journal of medical genetics* 113 (1), 15–19. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10667>.
- Angehrn, V./Zachmann, M./Prader, A. (1979). Silver-Russell syndrome. Observations in 20 patients. *Helvetica paediatrica acta* 34 (4), 297–308.
- Azzi, Salah/Salem, Jennifer/Thibaud, Nathalie/Chantot-Bastaraud, Sandra/Lieber, Eli/Netchine, Irene/Harbison, Madeleine D. (2015). A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of medical genetics* 52 (7), 446–453. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102979>.
- Bartholdi, D./Krajewska-Walasek, M./Ounap, K./Gaspar, H./Chrzanowska, K. H./Ilyana, H./Kayserili, H./Lurie, I. W./Schinzel, A./Baumer, A. (2009). Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from

- a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *Journal of medical genetics* 46 (3), 192–197. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061820>.
- Begemann, Matthias/Zirn, Birgit/Santen, Gijs/Wirthgen, Elisa/Soellner, Lukas/Buttel, Hans-Martin/Schweizer, Roland/van Workum, Wilbert/Binder, Gerhard/Eggermann, Thomas (2015). Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *The New England journal of medicine* 373 (4), 349–356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415227>.
- Behrends, Jan C. (2010). *Physiologie*. 93 Tabellen. Stuttgart, Thieme.
- Binder, G./Begemann, M./Eggermann, T./Kannenber, K. (2011). Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25 (1), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.06.005>.
- Binder, G./Liebl, M./Woelfle, J./Eggermann, T./Blumenstock, G./Schweizer, R. (2013). Adult Height and Epigenotype in Children with Silver-Russell Syndrome Treated with GH. *Hormone Research in Paediatrics* 80 (3), 193–200.
- Binder, G./Seidel, A. K./Martin, D. D./Schweizer, R./Schwarze, C. P./Wollmann, H. A./Eggermann, T./Ranke, M. B. (2008). The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (4), 1402–1407. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1897>.
- Binder, G./Seidel, A-K/Weber, K./Haase, M./Wollmann, H. A./Ranke, M. B./Eggermann, T. (2006). IGF-II serum levels are normal in children with Silver-Russell syndrome who frequently carry epimutations at the IGF2 locus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (11), 4709–4712. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1127>.
- Binder, Gerhard/Schweizer, Roland/Blumenstock, Gunnar/Ferrand, Nawfel (2017). Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102 (11), 4100–4108. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00874>.
- Binder, Gerhard/Ziegler, Julian/Schweizer, Roland/Habhab, Wisam/Haack, Tobias B./Heinrich, Tilman/Eggermann, Thomas (2020). Novel mutation points to a hot spot in CDKN1C causing Silver-Russell syndrome. *Clinical epigenetics* 12 (1), 152. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00945-y>.
- BLACK, J. (1961). Low birth weight dwarfism. *Archives of disease in childhood* 36, 633–644. <https://doi.org/10.1136/ad.36.190.633>.
- Blethen, S. L./Allen, D. B./Graves, D./August, G./Moshang, T./Rosenfeld, R. (1996). Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81 (5), 1704–1710. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.5.8626820>.
- Bliek, Jet/Terhal, Paulien/van den Bogaard, Marie-José/Maas, Saskia/Hamel, Ben/Salieb-Beugelaar, Georgette/Simon, Marleen/Letteboer, Tom/van der Smagt, Jasper/Kroes, Hester/Mannens, Marcel (2006). Hypomethylation of the

H19 Gene Causes Not Only Silver-Russell Syndrome (SRS) but Also Isolated Asymmetry or an SRS-Like Phenotype. *American journal of human genetics* 78 (4), 604–614.

- Blissett, J./Harris, G./Kirk, J. (2001). Feeding problems in Silver-Russell syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 43 (1), 39–44.
- Blum, W. F./Albertsson-Wikland, K./Rosberg, S./Ranke, M. B. (1993). Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 76 (6), 1610–1616. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.6.7684744>.
- Blum, W. F./Ranke, M. B. (1990). Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Hormone research* 33 Suppl 4, 31–37.
- Boisclair, Y. R./Rhoads, R. P./Ueki, I./Wang, J./Ooi, G. T. (2001). The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system. *The Journal of endocrinology* 170 (1), 63–70. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1700063>.
- Brioude, F./Oliver-Petit, I./Blaise, A./Praz, F./Rossignol, S./Le Jule, M./Thibaud, N./Faussat, A-M/Tauber, M./Le Bouc, Y./Netchine, I. (2013). CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. *Journal of medical genetics* 50 (12), 823–830. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101691>.
- Bruce, Sara/Hannula-Jouppi, Katariina/Peltonen, Jari/Kere, Juha/Lipsanen-Nyman, Marita (2009). Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (2), 579–587. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1805>.
- Brunton, L. L./Gilman, A. G./Chabner, B./Goodman, L. S./Knollmann, B. C. (2011). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Professional Publishing.
- Carel, Jean-Claude/Butler, Gary (2010). Safety of recombinant human growth hormone. *Endocrine development* 18, 40–54. <https://doi.org/10.1159/000316126>.
- Carel, Jean-Claude/Ecosse, Emmanuel/Landier, Fabienne/Meguelli-Hakkas, Djamilia/Kaguelidou, Florentia/Rey, Gregoire/Coste, Joel (2012). Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (2), 416–425. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1995>.
- Chernausk, S. D./Breen, T. J./Frank, G. R. (1996). Linear growth in response to growth hormone treatment in children with short stature associated with intrauterine growth retardation: the National Cooperative Growth Study experience. *The Journal of pediatrics* 128 (5 Pt 2), S22-7.

- Clayton, P. E./Cianfarani, S./Czernichow, P./Johannsson, G./Rapaport, R./Rogol, A. (2007). Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (3), 804–810. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>.
- Cole, T. J./Bellizzi, M. C./Flegal, K. M./Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed.)* 320 (7244), 1240–1243.
- Constancia, Miguel/Hemberger, Myriam/Hughes, Jennifer/Dean, Wendy/Ferguson-Smith, Anne/Fundele, Reinald/Stewart, Francesca/Kelsey, Gavin/Fowden, Abigail/Sibley, Colin/Reik, Wolf (2002). Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature* 417 (6892), 945–948. <https://doi.org/10.1038/nature00819>.
- Costain, Gregory/Jobling, Rebekah/Walker, Susan/Reuter, Miriam S./Snell, Meaghan/Bowdin, Sarah/Cohn, Ronald D./Dupuis, Lucie/Hewson, Stacy/Mercimek-Andrews, Saadet/Shuman, Cheryl/Sondheimer, Neal/Weksberg, Rosanna/Yoon, Grace/Meyn, M. Stephen/Stavropoulos, Dimitri J./Scherer, Stephen W./Mendoza-Londono, Roberto/Marshall, Christian R. (2018). Periodic reanalysis of whole-genome sequencing data enhances the diagnostic advantage over standard clinical genetic testing. *European Journal of Human Genetics* 26 (5), 740–744. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0114-6>.
- Crescenzo, Agostina de/Citro, Valentina/Freschi, Andrea/Sparago, Angela/Palumbo, Orazio/Cubellis, Maria Vittoria/Carella, Massimo/Castelluccio, Pia/Cavaliere, Maria Luigia/Cerrato, Flavia/Riccio, Andrea (2015). A splicing mutation of the HMGA2 gene is associated with Silver-Russell syndrome phenotype. *Journal of human genetics* 60 (6), 287–293. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.29>.
- Cutfield, W. S./Wilton, P./Bennmarker, H./Albertsson-Wikland, K./Chatelain, P./Ranke, M. B./Price, D. A. (2000). Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 355 (9204), 610–613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04055-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04055-6).
- Cutler, G B Jr (1997). The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 61 (3-6), 141–144.
- DeChiara, T. M./Efstratiadis, A./Robertson, E. J. (1990). A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 345 (6270), 78–80. <https://doi.org/10.1038/345078a0>.
- Duncan, P. A./Hall, J. G./Shapiro, L. R./Vibert, B. K. (1990). Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *American journal of medical genetics* 35 (2), 245–250. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320350220>.

- Dupont, Joelle/Holzenberger, Martin (2003). Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews* 69 (4), 257–271. <https://doi.org/10.1002/bdrc.10022>.
- Eggermann, T./Schonherr, N./Jager, S./Spaich, C./Ranke, M. B./Wollmann, H. A./Binder, G. (2008a). Segmental maternal UPD(7q) in Silver-Russell syndrome. *Clinical genetics* 74 (5), 486–489. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01057.x>.
- Eggermann, T./Spengler, S./Begemann, M./Binder, G./Buiting, K./Albrecht, B./Spranger, S. (2012). Deletion of the paternal allele of the imprinted MEST/PEG1 region in a patient with Silver-Russell syndrome features. *Clinical genetics* 81 (3), 298–300. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01719.x>.
- Eggermann, T./Wollmann, H. A./Kuner, R./Eggermann, K./Enders, H./Kaiser, P./Ranke, M. B. (1997). Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. *Human genetics* 100 (3-4), 415–419.
- Eggermann, Thomas (2009a). Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes: opposite (epi)mutations in 11p15 result in opposite clinical pictures. *Hormone research* 71 Suppl 2, 30–35. <https://doi.org/10.1159/000192433>.
- Eggermann, Thomas/Eggermann, Katja/Schonherr, Nadine (2008b). Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome. *Trends in genetics : TIG* 24 (4), 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.01.003>.
- Eggermann, Thomas/Gonzalez, Daniela/Spengler, Sabrina/Arslan-Kirchner, Mine/Binder, Gerhard/Schonherr, Nadine (2009b). Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics* 123 (5), e929-31. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3228>.
- Engel, E. (1980). A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *American journal of medical genetics* 6 (2), 137–143. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320060207>.
- Escobar, V./Gleiser, S./Weaver, D. D. (1978). Phenotypic and genetic analysis of the silver-Russell syndrome. *Clinical genetics* 13 (3), 278–288.
- Fitzpatrick, Galina V./Soloway, Paul D./Higgins, Michael J. (2002). Regional loss of imprinting and growth deficiency in mice with a targeted deletion of KvDMR1. *Nature genetics* 32 (3), 426–431. <https://doi.org/10.1038/ng988>.
- Fuke, Tomoko/Mizuno, Seiji/Nagai, Toshiro/Hasegawa, Tomonobu/Horikawa, Reiko/Miyoshi, Yoko/Muroya, Koji/Kondoh, Tatsuro/Numakura, Chikahiko/Sato, Seiji/Nakabayashi, Kazuhiko/Tayama, Chiharu/Hata, Kenichiro/Sano, Shinichiro/Matsubara, Keiko/Kagami, Masayo/Yamazawa, Kazuki/Ogata, Tsutomu (2013). Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PloS one* 8 (3), e60105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060105>.

- Gicquel, C./Le Bouc, Y. (2006). Hormonal regulation of fetal growth. *Hormone research* 65 Suppl 3, 28–33. <https://doi.org/10.1159/000091503>.
- Gicquel, Christine/Rossignol, Sylvie/Cabrol, Sylvie/Houang, Muriel/Steunou, Virginie/Barbu, Veronique/Danton, Fabienne/Thibaud, Nathalie/Le Merrer, Martine/Burglen, Lydie/Bertrand, Anne-Marie/Netchine, Irene/Le Bouc, Yves (2005). Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nature genetics* 37 (9), 1003–1007. <https://doi.org/10.1038/ng1629>.
- Godfrey, K. M./Barker, D. J. (2001). Fetal programming and adult health. *Public health nutrition* 4 (2B), 611–624. <https://doi.org/10.1079/phn2001145>.
- Goeddel, D. V./Heyneker, H. L./Hozumi, T./Arentzen, R./Itakura, K./Yansura, D. G./Ross, M. J./Miozzari, G./Crea, R./Seeburg, P. H. (1979). Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* 281 (5732), 544–548.
- Hannula, K./Lipsanen-Nyman, M./Kontiokari, T./Kere, J. (2001). A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. *American journal of human genetics* 68 (1), 247–253. <https://doi.org/10.1086/316937>.
- Hark, A. T./Schoenherr, C. J./Katz, D. J./Ingram, R. S./Levorsé, J. M./Tilghman, S. M. (2000). CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature* 405 (6785), 486–489. <https://doi.org/10.1038/35013106>.
- Hartman, M. L./Veldhuis, J. D./Thorner, M. O. (1993). Normal control of growth hormone secretion. *Hormone research* 40 (1-3), 37–47.
- Heldt, Frederik/Wallaschek, Hannah/Ripperger, Tim/Morlot, Susanne/Illig, Thomas/Eggermann, Thomas/Schlegelberger, Brigitte/Scholz, Caroline/Steinemann, Doris (2018). 12q14 microdeletion syndrome: A family with short stature and Silver-Russell syndrome (SRS)-like phenotype and review of the literature. *European journal of medical genetics* 61 (8), 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.02.010>.
- Hitchins, M. P./Stanier, P./Preece, M. A./Moore, G. E. (2001). Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. *Journal of medical genetics* 38 (12), 810–819.
- Iliev, D. I./Kannenbergh, K./Weber, K./Binder, G. (2014). IGF-I sensitivity in Silver-Russell syndrome with IGF2/H19 hypomethylation. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 24 (5), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.06.005>.
- Inzucchi, S. E./Robbins, R. J. (1994). Clinical review 61: Effects of growth hormone on human bone biology. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 79 (3), 691–694. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.8077348>.
- Jensen, Rikke Beck/Thankamony, Ajay/O'Connell, Susan M./Kirk, Jeremy/Donaldson, Malcolm/Ivarsson, Sten-A/Soder, Olle/Roche, Edna/Hoey, Hilary/Dunger, David

- B./Juul, Anders (2014). A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study. *European journal of endocrinology* 171 (4), 509–518. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0419>.
- Jensen, Rikke Beck/Thankamony, Ajay/O'Connell, Susan M./Salgin, Burak/Kirk, Jeremy/Donaldson, Malcolm/Ivarsson, Sten-A/Soder, Olle/Roche, Edna/Hoey, Hilary/Dunger, David B./Juul, Anders (2013). Baseline IGF-I levels determine insulin secretion and insulin sensitivity during the first year on growth hormone therapy in children born small for gestational age. Results from a North European Multicentre Study (NESGAS). *Hormone Research in Paediatrics* 80 (1), 38–46. <https://doi.org/10.1159/000353438>.
- Jones, J. I./Clemmons, D. R. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine reviews* 16 (1), 3–34. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-1-3>.
- Jorgensen, J. O./Moller, N./Lauritzen, T./Alberti, K. G./Orskov, H./Christiansen, J. S. (1990). Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 70 (1), 207–214. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-1-207>.
- Joyce, C. A./Sharp, A./Walker, J. M./Bullman, H./Temple, I. K. (1999). Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGF1BP1, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome. *Human genetics* 105 (3), 273–280.
- Kagami, Masayo/Nagai, Toshiro/Fukami, Maki/Yamazawa, Kazuki/Ogata, Tsutomu (2007). Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST. *Journal of assisted reproduction and genetics* 24 (4), 131–136. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9096-3>.
- Kannenberg, Kai/Weber, Karin/Binder, Cathrin/Urban, Christina/Kirschner, Hans-Joachim/Binder, Gerhard (2012). IGF2/H19 hypomethylation is tissue, cell, and CpG site dependent and not correlated with body asymmetry in adolescents with Silver-Russell syndrome. *Clinical epigenetics* 4 (1), 15. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-15>.
- Kotzot, D./Balmer, D./Baumer, A./Chrzanowska, K./Hamel, B. C./Ilyina, H./Krajewska-Walasek, M./Lurie, I. W./Otten, B. J./Schoenle, E./Tariverdian, G./Schinzel, A. (2000). Maternal uniparental disomy 7--review and further delineation of the phenotype. *European journal of pediatrics* 159 (4), 247–256.
- Kotzot, D./Schmitt, S./Bernasconi, F./Robinson, W. P./Lurie, I. W./Ilyina, H./Mehes, K./Hamel, B. C./Otten, B. J./Hergersberg, M. (1995). Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Human molecular genetics* 4 (4), 583–587.

- Latronico, Ana Claudia/Brito, Vinicius Nahime/Carel, Jean-Claude (2016). Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 4 (3), 265–274. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0).
- Le Goff, J Y/Cachin, O./Rappaport, R. (1977). Precocious puberty associated with Silver's syndrome. *Archives francaises de pediatrie* 34 (9), 899–905.
- Le Roith, Derek (2003). The insulin-like growth factor system. *Experimental diabetes research* 4 (4), 205–212. <https://doi.org/10.1155/EDR.2003.205>.
- Leach, Natalia T./Chudoba, Ilse/Stewart, Tasheena V./Holmes, Lewis B./Weremowicz, Stanislaw (2007). Maternally inherited duplication of chromosome 7, dup(7)(p11.2p12), associated with mild cognitive deficit without features of Silver-Russell syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* 143A (13), 1489–1493. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31794>.
- Lee, P. A./Blizzard, R. M./Cheek, D. B./Holt, A. B. (1974). Growth and body composition in intrauterine growth retardation (IUGR) before and during human growth hormone administration. *Metabolism: clinical and experimental* 23 (10), 913–919.
- Lem, Annemieke J./van der Kaay, Danielle C M/de Ridder, Maria A J/Bakker-van Waarde, Willie M/van der Hulst, Flip J P C M/Mulder, Jaap C./Noordam, Cees/Odink, Roel J./Oostdijk, Wilma/Schroor, Eelco J./Sulkers, Eric J./Westerlaken, Ciska/Hokken-Koelega, Anita C S (2012). Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (11), 4096–4105. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1987>.
- Leszinski, Gloria Sarah/Warncke, Katharina/Hoefele, Julia/Wagner, Matias (2018). A case report and review of the literature indicate that HMGA2 should be added as a disease gene for Silver-Russell syndrome. *Gene* 663, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.027>.
- Maher, E. R./Reik, W. (2000). Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. *The Journal of clinical investigation* 105 (3), 247–252. <https://doi.org/10.1172/JCI9340>.
- Maher, Eamonn R. (2005). Imprinting and assisted reproductive technology. *Human molecular genetics* 14 Spec No 1, R133-8. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi107>.
- Maiorana, Arianna/Cianfarani, Stefano (2009). Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 124 (3), e519-31. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0293>.
- Maneatis, T./Baptista, J./Connelly, K./Blethen, S. (2000). Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 13 Suppl 2, 1035–1044.
- Marsaud, Céline/Rossignol, Sylvie/Tounian, Patrick/Netchine, Irène/Dubern, Béatrice (2015). Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver-

- Russell syndrome. *Archives of disease in childhood* 100 (4), 353–358.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305864>.
- Marshall, W. A./Tanner, J. M. (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* 44 (235), 291–303.
<https://doi.org/10.1136/adsc.44.235.291>.
- Marshall, W. A./Tanner, J. M. (1970). Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood* 45 (239), 13–23.
<https://doi.org/10.1136/adsc.45.239.13>.
- Monk, D./Wakeling, E. L./Proud, V./Hitchins, M./Abu-Amero, S. N./Stanier, P./Preece, M. A./Moore, G. E. (2000). Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. *American journal of human genetics* 66 (1), 36–46.
<https://doi.org/10.1086/302717>.
- Monk, David/Bentley, Louise/Hitchins, Megan/Myler, Rachael A./Clayton-Smith, Jill/Ismail, Samira/Price, Sue M./Preece, Michael A./Stanier, Philip/Moore, Gudrun E. (2002). Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Human genetics* 111 (4-5), 376–387.
<https://doi.org/10.1007/s00439-002-0777-4>.
- Netchine, I./Rossignol, S./Dufourg, M. N./Azzi, S./Rousseau, A./Perin, L./Houang, M./Steunou, V./Esteva, B./Thibaud, N./Demay, M. C./Danton, F./Petriczko, E./Bertrand, A. M./Heinrichs, C./Carel, J. C./Loeuille, G. A./Pinto, G./Jacquemont, M. L./Gicquel, C./Cabrol, S./Le Bouc, Y. (2007). 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome. clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (8), 3148–3154. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0354>.
- Niklasson, A./Ericson, A./Fryer, J. G./Karlberg, J./Lawrence, C./Karlberg, P. (1991). An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand* 80 (8-9), 756–762.
- Nilsson, A./Ohlsson, C./Isaksson, O. G./Lindahl, A./Isgaard, J. (1994). Hormonal regulation of longitudinal bone growth. *European journal of clinical nutrition* 48 Suppl 1, S150-8; discussion S158-60.
- Nilsson, Ola/Baron, Jeffrey (2004). Fundamental limits on longitudinal bone growth: growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 15 (8), 370–374. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.08.004>.
- Nordin, M./Bergman, D./Halje, M./Engström, W./Ward, A. (2014). Epigenetic regulation of the Igf2/H19 gene cluster. *Cell proliferation* 47 (3), 189–199.
<https://doi.org/10.1111/cpr.12106>.
- Nyhan, W. L., Sakati, N. O. (1976). Silver syndrome: Silver-Russell syndrome, Russell-Silver syndrome. *Genetic and Malformation Syndromes in Clinical Medicine*. Chicago: Year Book Med. Publ., 298–300.

- O'Dell, S. D./Day, I. N. (1998). Insulin-like growth factor II (IGF-II). The international journal of biochemistry & cell biology 30 (7), 767–771.
- Ohlsson, C./Bengtsson, B. A./Isaksson, O. G./Andreassen, T. T./Slootweg, M. C. (1998). Growth hormone and bone. Endocrine reviews 19 (1), 55–79. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.1.0324>.
- Owen, Carter M./Segars, James H. (2009). Imprinting Disorders and Assisted Reproductive Technology. Seminars in reproductive medicine 27 (5), 417–428. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237430>.
- Park, Donghwi/Lee, Jong-Hak/Han, Seungwoo (2017). Underweight: another risk factor for cardiovascular disease?: A cross-sectional 2013 Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) study of 491,773 individuals in the USA. Medicine 96 (48), e8769. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008769>.
- Prader, A./Largo, R. H./Molinari, L./Issler, C. (1989). Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl 52, 1–125.
- Preece, M. A./Price, S. M./Davies, V./Clough, L./Stanier, P./Trembath, R. C./Moore, G. E. (1997). Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome. Journal of medical genetics 34 (1), 6–9.
- Price, S. M./Stanhope, R./Garrett, C./Preece, M. A./Trembath, R. C. (1999). The spectrum of Silver-Russell syndrome. a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. J Med Genet 36 (11), 837–842.
- Ranke, M. B./Bierich, J. R. (1987). Clinical experience with authentic recombinant somatotropin--German Collaborative Study. Acta paediatrica Scandinavica. Supplement 331, 9–17.
- Ranke, M. B./Dörr, H.-G./Stahnke, N./Partsch, C.-J./Schwarz, H.-P./Wollmann, H. A./Bettendorf, M./Hauffa, B. P. (2000). Therapie des Kleinwuchses mit Wachstumshormon Entwicklungen 10 Jahre nach der Einführung von rekombinantem Wachstumshormon. Monatsschrift Kinderheilkunde 148 (8), 746–761. <https://doi.org/10.1007/s001120050633>.
- Ranke, Michael B./Lindberg, Anders (2010). Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. Hormone research in paediatrics 74 (4), 259–266. <https://doi.org/10.1159/000289570>.
- Reboul, M-P/Tandonnet, O./Biteau, N./Belet-de Putter, C./Rebouissoux, L./Moradkhani, K./Vu, P. Y./Saura, R./Arveiler, B./Lacombe, D./Taine, L./Iron, A. (2006). Mosaic maternal uniparental isodisomy for chromosome 7q21-qter. Clinical genetics 70 (3), 207–213. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00664.x>.
- Reik, W./Walter, J. (2001). Genomic imprinting: parental influence on the genome. Nature reviews. Genetics 2 (1), 21–32. <https://doi.org/10.1038/35047554>.

- Reinehr, Thomas/Lindberg, Anders/Koltowska-Haggstrom, Maria/Ranke, Michael (2014). Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?--longitudinal analysis of KIGS data. *Clinical endocrinology* 81 (5), 721–726. <https://doi.org/10.1111/cen.12464>.
- Riess, Angelika/Binder, Gerhard/Ziegler, Julian/Begemann, Matthias/Soellner, Lukas/Eggermann, Thomas (2016). First report on concordant monozygotic twins with Silver-Russell syndrome and ICR1 hypomethylation. *European journal of medical genetics* 59 (1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.12.003>.
- Rimoin, D. L. (1969). The Silver syndrome in twins. *Birth Defects Orig. Art. Ser. (V(2))*, 183–187.
- Russell, A. (1954). A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med* 47 (12), 1040–1044.
- Russo, S./Bedeschi, M. F./Cogliati, F./Natacci, F./Gianotti, A./Parini, R./Selicorni, A./Larizza, L. (2000). Maternal chromosome 7 hetero/isodisomy in Silver-Russell syndrome and PEG1 biallelic expression. *Clinical dysmorphology* 9 (3), 157–162. <https://doi.org/10.1097/00019605-200009030-00001>.
- Samn, M./Lewis, K./Blumberg, B. (1990). Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome. *American journal of medical genetics* 37 (4), 543–545. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370424>.
- Savendahl, Lars/Maes, Marc/Albertsson-Wikland, Kerstin/Borgstrom, Birgit/Carel, Jean-Claude/Henrard, Severine/Speybroeck, Niko/Thomas, Muriel/Zandwijken, Gladys/Hokken-Koelega, Anita (2012). Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (2), E213-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2882>.
- Schneid, H./Vazquez, M. P./Vacher, C./Gourmelen, M./Cabrol, S./Le Bouc, Y. (1997). The Beckwith-Wiedemann syndrome phenotype and the risk of cancer. *Medical and pediatric oncology* 28 (6), 411–415.
- Schonherr, Nadine/Meyer, Esther/Roos, Andreas/Schmidt, Angela/Wollmann, Hartmut A./Eggermann, Thomas (2007). The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *Journal of medical genetics* 44 (1), 59–63. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.044370>.
- Schweizer, Roland/Martin, David D./Schonau, Eckhard/Ranke, Michael B. (2008). Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (8), 2978–2983. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2600>.

- Silver, H. K./Kiyasu, W./George, J./Deamer, W. C. (1953). Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* 12 (4), 368–376.
- Sjogren, K./Wallenius, K./Liu, J. L./Bohlooly-Y, M./Pacini, G./Svensson, L./Tornell, J./Isaksson, O. G./Ahren, B./Jansson, J. O./Ohlsson, C. (2001). Liver-derived IGF-I is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism. *Diabetes* 50 (7), 1539–1545.
- Smeets, C C J/Zandwijken, G R J/Renes, J. S./Hokken-Koelega, A C S (2016). Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 101 (5), 2105–2112. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4273>.
- Spence, J. E./Perciaccante, R. G./Greig, G. M./Willard, H. F./Ledbetter, D. H./Hejtmancik, J. F./Pollack, M. S./O'Brien, W. E./Beaudet, A. L. (1988). Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *American journal of human genetics* 42 (2), 217–226.
- Stochholm, Kirstine/Kiess, Wieland (2018). Long-term safety of growth hormone-A combined registry analysis. *Clinical endocrinology* 88 (4), 515–528. <https://doi.org/10.1111/cen.13502>.
- Svensson, Johan/Bjornstahl, Anne/Ivarsson, Sten-A (2005). Increased risk of Silver-Russell syndrome after in vitro fertilization? *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 94 (8), 1163–1165. <https://doi.org/10.1080/08035250510030125>.
- Tanner, J. M./Ham, T. J. (1969). Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Archives of disease in childhood* 44 (234), 231–243.
- Tanner, J. M./Whitehouse, R. H./Takaishi, M. (1966a). Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity. *British children, 1965. I. Arch Dis Child* 41 (219), 454–471.
- Tanner, J. M./Whitehouse, R. H./Takaishi, M. (1966b). Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity. *British children, 1965. II. Arch Dis Child* 41 (220), 613–635.
- Toumba, M./Albanese, A./Azcona, C./Stanhope, R. (2010). Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res Paediatr* 74 (3), 212–217. <https://doi.org/10.1159/000295924>.
- Toutain A. (2007). Silver-Russell syndrome. Online verfügbar unter https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=813.
- Tycko, Benjamin/Morison, Ian M. (2002). Physiological functions of imprinted genes. *Journal of cellular physiology* 192 (3), 245–258. <https://doi.org/10.1002/jcp.10129>.
- Ullrich, A./Gray, A./Tam, A. W./Yang-Feng, T./Tsubokawa, M./Collins, C./Henzel, W./Le Bon, T./Kathuria, S./Chen, E. (1986). Insulin-like growth factor I receptor primary

structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *The EMBO journal* 5 (10), 2503–2512.

van Dijk, Marije/Bannink, Ellen M N/van Pareren, Yvonne K/Mulder, Paul G H/Hokken-Koelega, Anita C S (2007). Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (1), 160–165. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1073>.

van Gool, Sandy A/Kamp, Gerdine A./Visser-van Balen, Hanneke/Mul, Dick/Waelkens, Johan J J/Jansen, Maarten/Verhoeven-Wind, Liesbeth/Delemarre-van de Waal, Henriette A/de Muinck Keizer-Schrama, Sabine M P F/Leusink, Geraline/Roos, Jan C./Wit, Jan M. (2007). Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92 (4), 1402–1408. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2272>.

Voss, R./Ben-Simon, E./Avital, A./Godfrey, S./Zlotogora, J./Dagan, J./Tikochinski, Y./Hillel, J. (1989). Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in humans? *American journal of human genetics* 45 (3), 373–380.

Wakeling, E. L./Amero, S. Abu/Alders, M./Bliet, J./Forsythe, E./Kumar, S./Lim, D. H./MacDonald, F./Mackay, D. J./Maher, E. R./Moore, G. E./Poole, R. L./Price, S. M./Tangeraas, T./Turner, C L S/Van Haelst, M M/Willoughby, C./Temple, I. K./Cobben, J. M. (2010). Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of medical genetics* 47 (11), 760–768. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079111>.

Wakeling, Emma L. (2011). Silver-Russell syndrome. *Archives of disease in childhood* 96 (12), 1156–1161. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.190165>.

Wakeling, Emma L./Brioude, Frederic/Lokulo-Sodipe, Oluwakemi/O'Connell, Susan M./Salem, Jennifer/Bliet, Jet/Canton, Ana P M/Chrzanowska, Krystyna H./Davies, Justin H./Dias, Renuka P./Dubern, Beatrice/Elbracht, Miriam/Giabicani, Eloise/Grimberg, Adda/Gronskov, Karen/Hokken-Koelega, Anita C S/Jorge, Alexander A./Kagami, Masayo/Linglart, Agnes/Maghnie, Mohamad/Mohnike, Klaus/Monk, David/Moore, Gudrun E./Murray, Philip G./Ogata, Tsutomu/Petit, Isabelle Oliver/Russo, Silvia/Said, Edith/Toumba, Meropi/Tumer, Zeynep/Binder, Gerhard/Eggermann, Thomas/Harison, Madeleine D./Temple, I. Karen/Mackay, Deborah J G/Netchine, Irene (2016). Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nature reviews. Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>.

Willemsen, Ruben H./Arends, Nicolette J T/Bakker-van Waarde, Willie M/Jansen, Maarten/van Mil, Edgar G A H/Mulder, Jaap/Odink, Roelof J./Reeser, Maarten/Rongen-Westerlaken, Ciska/Stokvis-Brantsma, Wilhelmina H./Waelkens, Johan J J/Hokken-Koelega, Anita C S (2007). Long-term effects of growth hor-

mone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clinical endocrinology* 67 (4), 485–492.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02913.x>.

Wit, J. M./Rekers-Mombarg, L T M (2002). Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (2), 604–611.
<https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8225>.

Wit, Jan M./Rekers-Mombarg, Lyset T M/Cutler, Gordon B./Crowe, Brenda/Beck, Tracy J./Roberts, Kristen/Gill, Anne/Chaussain, Jean-Louis/Frisch, Herwig/Yturriaga, Rafael/Attanasio, Andrea F. (2005). Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *The Journal of pediatrics* 146 (1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.055>.

Wollmann, H. A./Kirchner, T./Enders, H./Preece, M. A./Ranke, M. B. (1995). Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome. review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 154 (12), 958–968.

Yakoreva, Maria/Kahre, Tiina/Zordania, Riina/Reinson, Karit/Teek, Rita/Tillmann, Vallo/Peet, Aleksandr/Oiglane-Shlik, Eve/Pajusalu, Sander/Murumets, Ulle/Vals, Mari-Anne/Mee, Pille/Wojcik, Monica H./Ounap, Katrin (2019). A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia from 1998 to 2016. *European journal of human genetics : EJHG* 27 (11), 1649–1658.
<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0446-x>.

Yanovski, Jack A./Rose, Susan R./Municchi, Giovanna/Pescovitz, Ora H./Hill, Suvimol C./Cassorla, Fernando G./Cutler, Gordon B Jr (2003). Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *The New England journal of medicine* 348 (10), 908–917.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa013555>.

Zapf, J. (1995). Physiological role of the insulin-like growth factor binding proteins. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 132 (6), 645–654.

Zegher, Francis de/Hokken-Koelega, Anita (2005). Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 115 (4), e458-62.
<https://doi.org/10.1542/peds.2004-1934>.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen, Abteilung Hämatologie/ Onkologie/ allgemeine Pädiatrie, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Gerhard Binder durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Gerhard Binder. Die Betreuung und Korrektur der Arbeit erfolgte durch Prof. Dr. med. Gerhard Binder.

Die Datenrecherche erfolgte selbstständig durch mich. Die für eine vorhergehende Studie am Institut bereits zusammengetragenen Daten wurden überprüft und durch mich ergänzt. Die Erstellung des Patientenanschreibens und der Fragebögen erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Gerhard Binder durch mich. Die Messanleitung zur Bestimmung der Körperhöhe wurde von einer vorhergehenden Studie übernommen und modifiziert.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Gerhard Binder durch mich.

Ich versichere, dass ich die Dissertationsschrift „Effekt der Wachstumshormontherapie von Kindern mit Silver-Russell-Syndrom auf die Erwachsenenkörperhöhe“ selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

München, den 08.11.2021

Manuela Liebl

8. Veröffentlichungen

Wesentliche Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht in:

Binder, G.; Liebl, M.; Woelfle, J.; Eggermann, T.; Blumenstock, G.; Schweizer, R.

“Adult Height and Epigenotype in Children with Silver-Russell Syndrome Treated with GH.”

Hormone Research in Paediatrics 2013; 80 (3), S. 193–200. doi: 10.1159/000354658. Epub 2013 Sep 18.

9. Anhang

Messanleitung

Anleitung



Messung der Körperhöhe zu Hause

1. Ziehen Sie Ihre Schuhe aus.
2. Sie sollten auf festem Boden stehen (kein Teppich) und an einer flachen, festen Wand anlehnen.
3. Dabei ist es wichtig, dass die Füße den Boden vollständig berühren und die Beine nebeneinander stehen und in den Knien durchgestreckt sind.
4. Schauen Sie geradeaus, damit Ihr Kopf so steht wie auf dem Bild oben.
5. Das Messen kann dann von einer Hilfsperson gemacht werden, wenn Sie mit Kopf, Schultern, Gesäß und Waden die Wand berühren (siehe Pfeile oben).
6. Die Hilfsperson sollte ein festes Buch oder ein festes gerades Brett nehmen und wie auf dem Bild gezeigt im rechten Winkel zur Wand auf Ihren Kopf auflegen.
7. Die Hilfsperson sollte dann mit z. B. einem Bleistift eine Markierung an der Wand machen und zwar genau dort, wo der untere Rand des Buches/Brettes die Wand berührt.
8. Jetzt können Sie zur Seite treten und mit dem beiliegenden Maßband die Entfernung vom Boden bis zur Markierung zusammen mit der Hilfsperson ausmessen, dies ist Ihre Körperhöhe in cm.
9. Bitte schreiben Sie die genaue Körperhöhenmessung auf, also z. B. 163,7 cm (nicht 163 cm oder 164 cm).
10. Wenn Sie sicher gehen wollen, dass die Messung stimmt, wiederholen Sie die Messung noch einmal.

Exemplarisches Anschreiben

Liebe Frau/Herr NN,

Sie waren als Kind vor Jahren bei uns in der Sprechstunde wegen Ihres Kleinwuchses, der durch das Silver-Russell Syndrom verursacht ist. Prof. Ranke, Prof. Wollmann oder ich haben Sie in unserer Hormonsprechstunde untersucht. Inzwischen sind Sie der Kinder- und Jugendsprechstunde entwachsen und möchten sicher wissen, warum wir Ihnen jetzt noch einmal schreiben.

Die Wachstumshormontherapie ist inzwischen bei vielen Kindern mit Silver-Russell Syndrom durchgeführt worden. Trotzdem wissen wir immer noch nicht genau, wie viel Gewinn an Körperhöhe durch Wachstumshormon zu erzielen ist. Deshalb möchten wir Sie jetzt um Ihre Mithilfe bitten.

Wir würden gerne wissen, wie groß Sie genau sind. Für die Beantwortung dieser Frage benötigen wir eine genaue Messung Ihrer Körpergröße (z.B. 165,5 cm), die Sie mit einer Hilfsperson, der beiliegenden Anleitung und dem beiliegenden Maßband zu Hause durchführen können. Zusätzlich würden wir gerne wissen, wie Ihr Körpergewicht ist. Dazu sollte die letzte Messung möglichst nicht länger als 6 Wochen zurück liegen. Darüber hinaus würden wir gern wissen, ob Sie als Kind mit Wachstumshormon behandelt worden sind oder ob eine Behandlung zur Unterbrechung der Pubertät eingeleitet wurde. Schließlich haben wir noch eine Frage zum Zeitpunkt Ihrer körperlichen Reifung, da dies wichtig für das Wachstum ist.

An dieser Studie werden voraussichtlich 50 junge Erwachsene mit Silver-Russell Syndrom teilnehmen. Die Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig. Wenn Sie mitmachen, helfen Sie uns, die Wirkung von Wachstumshormon genau abzuschätzen. Mit Ihrer Hilfe können wir genauer den Erfolg der Wachstumshormontherapie bemessen. Das würde in Zukunft Eltern sehr helfen, die mit ihren Kindern mit Silver-Russell Syndrom zu

uns kommen und sich für oder gegen eine Behandlung mit Wachstumshormon entscheiden müssen.

Für Sie ergeben sich aus der Studienteilnahme kein Nachteil und kein Vorteil. Die Zustimmung zur Datensammlung, -auswertung und -veröffentlichung ist vollkommen freiwillig. Sie können die Datenerfassung jeder Zeit, auch nachdem Sie bereits zugestimmt haben, ohne Begründung und Nachteile für die weitere Behandlung ablehnen.

Alle Daten werden pseudonymisiert, d.h. durch eine mehrstellige, Ihrer Person zu diesem Zweck zugeteilten Patientenummer gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass die erhobenen Daten später nur anhand einer Patientenliste Ihrer Person zugeordnet werden können. Diese Liste wird getrennt von den Studienunterlagen in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt, nur Prof. Binder kann die Liste einsehen und die Daten vergleichen. Bei der Auswertung und Veröffentlichung werden ausschließlich verschlüsselte Daten verwendet. Die Daten werden 15 Jahre auf einem USB-Speicher von Prof. Binder aufgehoben werden.

Wenn Sie mit der Datensammlung, -auswertung und -veröffentlichung in der oben beschriebenen Form einverstanden sind, unterschreiben Sie, bitte, das Informationsblatt an der dafür vorgesehen Stelle.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. Gerhard Binder

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Binder danken für die Überlassung des spannenden und durchdachten Themas. Herzlichen Dank für die gute Betreuung bei der Erhebung der Daten, Ihre immer gute Erreichbarkeit bei all meinen Fragen und Ihre außerordentliche Geduld. Die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, insbesondere die sorgfältigen Korrekturen und konstruktive Kritik waren immer sehr wertvoll.

Herrn Prof. Dr. med. Denzlinger danke ich für die Begutachtung meiner Arbeit und das angenehme Prüfungsgespräch.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Philipp Sckopke. Vielen Dank für Deine tatkräftige Unterstützung bei der Statistik, Deine unermüdliche Motivation und dass Du verhindert hast, dass ich aufgebe.

Auch möchte ich all meinen lieben Freunden danken, die mich auf meinem Weg begleitet haben, die nicht namentlich erwähnt sind, aber nicht weniger ihren Platz hier finden. Johanna Jank, deren Freundschaft mich schon lange treu begleitet, die mir bereits bei der Auswahl eines geeigneten Themas bis hin zum Korrekturlesen geholfen hat, möchte ich besonders danken.

Abschließend gilt mein größter Dank meinen Eltern Angelika und Engelbert Liebl und meinem Bruder Florian. Ihr habt mir immerwährend Euer Vertrauen geschenkt und mich uneingeschränkt unterstützt. Ohne Euch wären meine Lebensziele unerreichbar. Euch ist diese Arbeit gewidmet.