

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

**Kann Serum-IGF-1 vor hämatopoetischer
Stammzelltransplantation das Überleben von krebskranken
Kindern vorhersagen?**

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

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

vorgelegt von

Betzmann, Deborah Phyllis

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Kampa-Schittenhelm

3. Berichterstatter: Professor Dr. I. Müller

Tag der Disputation: 22.03.2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis..... | 6 |
| Tabellenverzeichnis..... | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 1 Einleitung..... | 11 |
| 1.1 Die Familie der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren | 11 |
| 1.1.1 IGF-1 | 11 |
| 1.1.2 IGF-Bindeproteine | 12 |
| 1.1.3 Rezeptoren der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren | 14 |
| 1.2 Synthese von IGF-1 | 16 |
| 1.3 Wirkung von IGF-1 | 17 |
| 1.4 Steuerung des GH-IGF-1-Systems | 19 |
| 1.4.1 Somatomedin-Hypothese | 19 |
| 1.4.2 GH-IGF-1-Achse..... | 19 |
| 1.4.3 Einflussfaktoren der IGF-1-Synthese und des IGF-1-Spiegels..... | 23 |
| 1.5 IGF-1 und onkologische Erkrankungen | 32 |
| 1.5.1 Veränderungen von Serum-IGF-1 bei onkologischen Erkrankungen.. | 32 |
| 1.5.2 Entstehung und Progress maligner Erkrankungen | 33 |
| 1.5.3 Therapeutische Konsequenzen | 34 |
| 1.6 Hämatopoetische Stammzelltransplantation | 35 |
| 1.6.1 Quellen der Stammzellen | 36 |
| 1.6.2 Therapieassoziierte Frühkomplikationen | 38 |
| 1.6.3 Spätkomplikationen und Rezidive..... | 41 |
| 1.6.4 Überlebensraten und bisher bekannte Einflussfaktoren | 42 |
| 1.7 Begründung und Zielsetzung | 46 |
| 2 Patienten und Methodik | 47 |
| 2.1 Studiendesign | 47 |
| 2.2 Studienkollektiv | 50 |
| 2.2.1 Gruppierung des Studienkollektivs | 50 |
| 2.3 Kriterien für HLA-Kompatibilität | 53 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.4 | Kriterien für Transplant-Komplikationen | 54 |
| 2.5 | Kriterien der Todesursache | 54 |
| 2.6 | Nachsorgepläne der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen | 55 |
| 2.7 | Messmethoden des endokrinologischen Labors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen | 56 |
| 2.7.1 | Radioimmunoassay | 56 |
| 2.7.2 | Bestimmung der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 | 56 |
| 2.7.3 | Referenzwerte | 57 |
| 2.8 | Statistische Analyse | 59 |
| 2.8.1 | Analyse der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 | 59 |
| 2.8.2 | Zensierte Überlebenszeit nach Kaplan-Meier und Log-rank Test | 60 |
| 2.8.3 | Weitere statistische Testverfahren | 61 |
| 3 | Ergebnisse | 62 |
| 3.1 | Patientencharakteristik | 62 |
| 3.2 | Studienkohorte | 64 |
| 3.3 | IGF-1 und IGFBP-3 vor HSZT | 65 |
| 3.3.1 | IGF-1 vor HSZT | 65 |
| 3.3.2 | IGF-1 Quartile | 66 |
| 3.3.3 | IGF-1 Dezile | 66 |
| 3.3.4 | Korrelation von IGF-1 vor HSZT mit IGF-1 im Verlauf | 66 |
| 3.3.5 | IGFBP-3 vor HSZT | 68 |
| 3.3.6 | IGFBP-3 Quartile | 68 |
| 3.4 | Überlebenszeitanalysen | 69 |
| 3.4.1 | Gesamtkollektiv | 69 |
| 3.4.2 | Vergleich der Risikogruppen | 70 |
| 3.4.3 | Vergleich nach Art der Spende | 71 |
| 3.4.4 | Vergleich der IGF-1 Quartile | 71 |
| 3.4.5 | Vergleich der IGF-1 Dezile | 75 |
| 3.4.6 | Vergleich der IGFBP-3 Quartile | 76 |
| 3.5 | Transplant-Komplikationen | 79 |
| 3.6 | Vergleich der Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT | 81 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4 | Diskussion | 84 |
| 4.1 | IGF-1 vor HSZT und im Verlauf..... | 85 |
| 4.2 | IGFBP-3 vor HSZT | 86 |
| 4.3 | Überlebenszeitanalysen | 87 |
| 4.3.1 | Gesamtkohorte | 87 |
| 4.3.2 | Vergleich der Risikogruppen..... | 87 |
| 4.3.3 | Vergleich nach Art der Spende..... | 88 |
| 4.3.4 | Vergleich der IGF-1 Quartile und IGF-1 Dezile | 89 |
| 4.3.5 | Vergleich der IGFBP-3 Quartile | 92 |
| 4.4 | Transplant-Komplikationen..... | 94 |
| 4.5 | Vergleich der Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT | 98 |
| 4.6 | Limitationen..... | 100 |
| 4.6.1 | Retrospektives Studienkonzept | 100 |
| 4.6.2 | Aussagekraft von Serum-IGF-1 | 101 |
| 4.6.3 | Ambivalente Effekte von IGF-1 im Kontext der Onkologie..... | 103 |
| 4.6.4 | Einflussfaktoren auf Serum-IGF-1 | 104 |
| 4.7 | Positive Besonderheiten..... | 106 |
| 4.8 | Schlussfolgerung und Ausblick | 108 |
| 5 | Zusammenfassung | 112 |
| 6 | Literatur..... | 115 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil | 159 |
| 8 | Veröffentlichungen..... | 160 |
| 9 | Danksagung..... | 161 |
| 10 | Lebenslauf..... | 162 |
| 11 | Anhang..... | 163 |
| 11.1 | Weitere Kaplan-Meier-Schätzer zu den allogenen transplantierten Patienten..... | 163 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Die Familie der IGFs..... | 15 |
| Abbildung 2: Abbildung 2: GH-IGF-1- Achse..... | 21 |
| Abbildung 3: Studienkohorte. | 64 |
| Abbildung 4: Standard Deviation Scores (SDS) von IGF-1 vor HSZT..... | 65 |
| Abbildung 5: Korrelation von IGF-1 vor HSZT mit IGF-1 im Verlauf..... | 67 |
| Abbildung 6: Standard Deviation Scores (SDS) von IGFBP-3 vor HSZT. | 68 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, Gesamtkollektiv. | 69 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Risikogruppe. | 70 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Art der Spende. | 71 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGF-1 Quartil..... | 72 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGF-1 Quartil, Gruppe A-D..... | 72 |
| Abbildung 12:Kaplan-Meier-Schätzer für die Frühsterblichkeit bis zu einem Jahr nach HSZT, stratifiziert nach IGF-1 Quartil..... | 73 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Schätzer für die Spätsterblichkeit ab einem Jahr nach HSZT, stratifiziert nach IGF-1 Quartil..... | 73 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Schätzer für die transplantationsbedingte Mortalität, stratifiziert nach IGF-1 Quartil..... | 74 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Schätzer für die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung, stratifiziert nach IGF-1 Quartil. | 74 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGF-1 Dezil. | 75 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzer für die Frühsterblichkeit bis zu einem Jahr nach HSZT, stratifiziert nach IGF-1 Dezil. | 76 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil. | 77 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil, Gruppe A-D..... | 77 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Schätzer für die transplantationsbedingte Mortalität, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil..... | 78 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Schätzer für die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil..... | 78 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Vorliegen von IGF 1 vor HSZT..... | 83 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Datum der HSZT..... | 83 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Referenzwerte für IGF-1 und IGFBP-3..... | 58 |
| Tabelle 2: Patientencharakteristik..... | 63 |
| Tabelle 4: Standard Deviation Scores (SDS) der IGF-1 Quartile 1-4..... | 66 |
| Tabelle 3: Standard Deviation Scores (SDS) von IGF-1 vor HSZT sowie ein und zwei Jahre nach HSZT..... | 67 |
| Tabelle 5: Standard Deviation Scores (SDS) der IGFBP-3 Quartile 1-4..... | 68 |
| Tabelle 6: Komplikationen in den IGF-1 Quartilen 1-4..... | 80 |
| Tabelle 7: Vergleich der Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT..... | 82 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| ADV | <i>Adenovirus</i> |
| ALS | Acid-labile subunit |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| B-ALL | B-Zell akute lymphatische Leukämie |
| BKV | BK-Polyomavirus |
| BMI | <i>Body-Mass-Index</i> |
| bp | <i>Basenpaare</i> |
| CML | Chronische myeloische Leukämie |
| CMV | <i>Cytomegalievirus</i> |
| CRP | <i>C-reaktives Protein</i> |
| Da | <i>Dalton</i> |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EBMT | <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> |
| EBV | <i>Epstein-Barr Virus</i> |
| GCSF | Granulocyte-colony stimulating factor |
| GH | <i>Wachstumshormon</i> |
| GvHD | <i>Graft-versus-Host Erkrankung</i> |
| HHV6 | <i>Humanes Herpesvirus Typ 6</i> |
| HLA | <i>Humane Leukozytenantigene</i> |
| HSV | <i>Herpes simplex Virus</i> |
| HSZT | <i>Hämatopoetische Stammzelltransplantation</i> |
| IGF-1 | <i>Insulin-like growth factor-1</i> |
| IGF-1R | <i>IGF-Rezeptor Typ 1</i> |
| IGF-2 | <i>Insulin-like growth factor-2</i> |
| IGF-2R | <i>IGF-Rezeptor Typ 2</i> |
| IGFBP 1-6 | <i>Insulin-like growth factor binding protein 1-6</i> |
| IL-1 β | <i>Interleukin-1β</i> |
| IL-6 | <i>Interleukin-6</i> |
| JMML | <i>Juvenile myelomonozytäre Leukämie</i> |
| kDa | <i>Kilodalton</i> |
| KI | <i>Konfidenzintervall</i> |
| MAC | <i>Myeloablative Konditionierung</i> |
| MBL | <i>Mannose-bindendes Lektin</i> |
| MDS | <i>Myelodysplastisches Syndrom</i> |
| MFD | <i>Matched family donor</i> |
| MMFD | <i>Mismatched family donor</i> |
| MUD | <i>Matched unrelated donor</i> |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NO | <i>Stickstoffmonoxid</i> |
| PAPP-A | <i>Pregnancy-associated plasma protein-A</i> |
| PCR | <i>Polymerase-Kettenreaktion</i> |
| PNET | Primitiv neuroektodermaler Tumor |
| PSA | <i>Prostata-spezifisches Antigen</i> |
| PTLD | <i>Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung</i> |
| rhIGF-1 | <i>Rekombinantes humanes IGF-1</i> |

| | |
|---------------|--|
| RIA | <i>Radioimmunoassay</i> |
| RIC | <i>Dosisreduzierte Konditionierung</i> |
| SD | <i>Standardabweichung</i> |
| SDS | <i>Standard Deviation Score</i> |
| SIRS | <i>Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom</i> |
| SNP | <i>Einzelnukleotid-Polymorphismus</i> |
| spp. | <i>lat. species plurali</i> |
| T-ALL | <i>T-Zell akute lymphatische Leukämie</i> |
| TBI | <i>Ganzkörperbestrahlung</i> |
| TMA | <i>Thrombotische Mikroangiopathie</i> |
| TNF- α | <i>Tumornekrosefaktor-α</i> |
| T-NHL | <i>T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom</i> |
| TRH | <i>Thyreotropin releasing hormone</i> |
| TRM | <i>Transplantationsbedingte Mortalität</i> |
| VOD | <i>Venöse okklusive Leberkrankheit</i> |
| VZV | <i>Varizella-Zoster-Virus</i> |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| ZNS | <i>Zentralnervensystem</i> |

In dieser Arbeit wurde Wert auf eine geschlechtergerechte Sprache gelegt. Bei etablierten Bezeichnungen (z.B. „Stammzell-Spender“) und wenn keine geschlechterneutrale Formulierung möglich war, wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

1 Einleitung

1.1 Die Familie der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ist Bestandteil der Proteinfamilie der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren. Sie besteht aus den Liganden IGF-1 und IGF-2, welche an den IGF-Rezeptoren Typ 1 (IGF-1R) und Typ 2 (IGF-2R) sowie am Insulinrezeptor agieren. Sechs strukturell verwandte Bindeproteine (IGFBP 1-6) gehen Komplexe mit den Wachstumsfaktoren ein und beeinflussen so deren Halbwertszeit und biologische Verfügbarkeit. (1, 2)

Die Polypeptide IGF-1 und IGF-2 werden als insulinähnlich bezeichnet, da sie in ihrer Primärstruktur große Übereinstimmungen mit Insulin aufweisen und gemeinsam mit Insulin zentrale Wirkung auf Wachstum, Metabolismus und Entwicklung haben (3). IGF-1 und IGF-2 besitzen zu etwa zwei Dritteln identische Aminosäuresequenzen. Die strukturelle Homologie der IGFs zu Insulin beträgt ca. 50 % (4, 5). Diese Übereinstimmungen ermöglichen die Bindung der selben Rezeptoren (6, 7).

1.1.1 IGF-1

IGF-1 ist ein Peptidhormon mit sowohl mitogenen als auch anabolen Funktionen, das in nahezu allen Geweben exprimiert wird. Über endokrine, autokrine und parakrine Mechanismen reguliert der Wachstumsfaktor unter anderem die Proliferation und Differenzierung zahlreicher Zelltypen und beeinflusst den Stoffwechsel mit teilweise insulinähnlicher Wirkung (8, 9).

Einleitung

Die Aminosäuresequenz des zunächst als Sulphation factor und später auch als Somatomedin C bezeichneten IGF-1 ist seit über 40 Jahren bekannt (10). Das basische Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 7649 Dalton (Da) besteht aus 70 einkettig aneinander gereihten Aminosäuren. Drei Disulfidbrücken stabilisieren die Proteinstruktur (4).

Das für IGF-1 codierende Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 12, besitzt einen Umfang von etwa 85 Kilobasen (kb) und umfasst sechs Exons (11, 12). Über alternatives Spleißen entstehen drei Vorläuferpeptide, die strukturell etwas voneinander abweichen (13). Die in Abhängigkeit von den physiologischen Bedingungen variablen Sekretionsmechanismen und Funktionen, sowie die Kontrolle der Aktivität von IGF-1 könnten in Zusammenhang mit den ungleichen Vorläuferpeptiden stehen (14, 15).

1.1.2 IGF-Bindeproteine

IGFs sind überwiegend an für sie spezifische Bindeproteine, die IGFBPs, gebunden. IGFBPs werden in verschiedenen Geweben synthetisiert und sind unter anderem im Blutplasma nachweisbar (6). Die Bindeproteine IGFBP 1-6 weisen zu einem Teil übereinstimmende Aminosäuresequenzen auf und gehen 40 bis 50 Kilodalton (kDa) große Komplexe mit IGF-1 und IGF-2 ein (16). IGFBP-3 und auch IGFBP-5 sind zur Bildung eines ternären Komplexes mit IGF-1 fähig (17). Dies geschieht durch Bindung einer weiteren Komponente, welche als Acid-labile subunit (ALS) bezeichnet wird (18).

Die Konzentration der IGFBPs unterscheidet sich in verschiedenen Geweben. Die strukturellen Differenzen sowie die unterschiedlichen Bindungsaffinitäten weisen auf spezifische Funktionen der einzelnen Bindeproteine hin. Manche verhindern eine Interaktion der IGFs mit ihren Rezeptoren, sodass die Wirkung der IGFs gehemmt wird (19). Andere hingegen verstärken die Effekte der Wachstumsfaktoren, indem sie deren Abbau verhindern. Die Funktion der Bindeproteine hängt jedoch von zusätzlichen Faktoren ab, sodass dasselbe IGFBP je nach Kontext hemmende oder verstärkende Wirkungen haben kann (20).

Einleitung

Die Lösung der endokrin zirkulierenden IGFs von ihren Bindeproteinen wird durch spezifische Proteasen wie dem Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) und dem prostataspezifischem Antigen (PSA) vermittelt. Diese mindern die Affinität der Bindeproteine zu den IGFs. So können diese sich von den IGFBPs lösen und an Rezeptoren binden. (21–23)

Es werden auch von den IGFs unabhängige Effekte der IGFBPs diskutiert. Für IGFBP-3 und IGFBP-5 existieren jeweils spezifische Rezeptoren (24, 25). Darüber hinaus findet ein Transfer der Bindeproteine in den Zellkern statt (26). Sowohl IGFBP-3 als auch IGFBP-5 werden proapoptotische Eigenschaften zugeschrieben, die unabhängig von den IGFs (27, 28) und gegensätzlich zu deren proliferationsfördernden Effekten sind. Durch die Bindung der IGFs wird die proapoptotische Wirkung der Bindeproteine aufgehoben (29), sodass sich die Wachstumsfaktoren und ihre Bindeproteine in ihrem Einfluss auf den Organismus teilweise gegenseitig regulieren.

Hervorzuheben ist IGFBP-3, da der Großteil der endokrin zirkulierenden IGFs an dieses Protein gebunden ist (30). IGFBP-3 wird nicht wie IGF-1 und IGF-2 in den Hepatozyten, sondern in den Kupffer- und Endothelzellen der Leber gebildet (31–33). Das Protein besteht aus 264 Aminosäuren und weist in Abhängigkeit der sehr variablen Glykosylierung ein Molekulargewicht von bis zu 42 kDa auf (6). Ebenso wie für IGF-1, ist Wachstumshormon (GH) positiver Stimulus für die Sekretion von IGFBP-3. Der IGFBP-3-Spiegel weist allerdings eine Vielzahl weiterer Regulationsmechanismen auf und unterliegt geringeren wachstumshormonabhängigen Schwankungen als der Spiegel von IGF-1 (34, 35). Die Halbwertszeit von freiem IGF-1 beträgt etwa zehn Minuten (36), doch der 150 kDa schwere Ternärkomplex aus IGF-1, IGFBP-3 und ALS hat eine Halbwertszeit von etwa 16 Stunden. So ist eine stabile Verfügbarkeit von IGF-1 im Serum sichergestellt (37, 38).

IGF-1 ist folglich in drei verschiedenen Formen im Blut nachweisbar: Über 95 % liegen im Ternärkomplex mit IGFBP-3 und ALS vor, ein kleinerer Teil in Binärkomplexen mit den IGFBPs 1-6 und unter 1 % als freier IGF-1 (6, 39, 40).

1.1.3 Rezeptoren der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren

Die Vermittlung der Wirkung von IGF-1 erfolgt über membranständige Rezeptoren, welche von nahezu allen Zelltypen exprimiert werden. An diesen strukturell verwandten Rezeptoren agieren auch IGF-2 und Insulin. Die Affinität der Rezeptoren für die Liganden, deren Konzentration in verschiedenen Geweben und die durch sie ausgelösten Signalkaskaden unterscheiden sich jedoch. (41)

IGF-1R ist der zentrale Vermittler der Wirkung von IGF-1. Dieser Rezeptor weist eine stärkere Affinität zu IGF-1 als zu IGF-2 auf. Er ist auch zur Bindung von Insulin befähigt was jedoch hohe Insulinkonzentrationen erfordert (42, 43).

Der Aufbau des IGF-1R ähnelt dem des Insulinrezeptors. Die Rezeptoren weisen verwandte Antigen determinanten auf und besitzen jeweils zwei alpha- und zwei beta-Ketten, welche über drei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Über die Initialisierung einer Autophosphorylierung vermitteln die Liganden an beiden Rezeptoren ihre Wirkung (41, 44). Beobachtet wurden auch hybride Rezeptoren, welche teils dem Insulinrezeptor, teils dem IGF-1R entsprechen und beide Moleküle binden können.

Der einkettige IGF-2R, auch als Mannose-6-phosphat-Rezeptor bezeichnet (45, 46), besitzt eine höhere Affinität zu IGF-2 als zu IGF-1. Eine Bindung von Insulin ist nicht möglich (41, 42). Er unterscheidet sich deutlich in den Antigenbindungsstellen, seiner Struktur und der Signalkaskade von den anderen Rezeptoren der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (41). Die Rolle des IGF-2R wird nicht in einer Signalübermittlung, sondern in der Bindung von IGF-2 und damit in dessen Entfernung aus dem Kreislauf gesehen (47).

IGF-1 und IGF-2 binden auch an den Insulinrezeptor. Die Affinität des Rezeptors zu den IGFs ist jedoch nur etwa ein Hundertstel so groß wie dessen Affinität zu Insulin (48, 49).

Einleitung

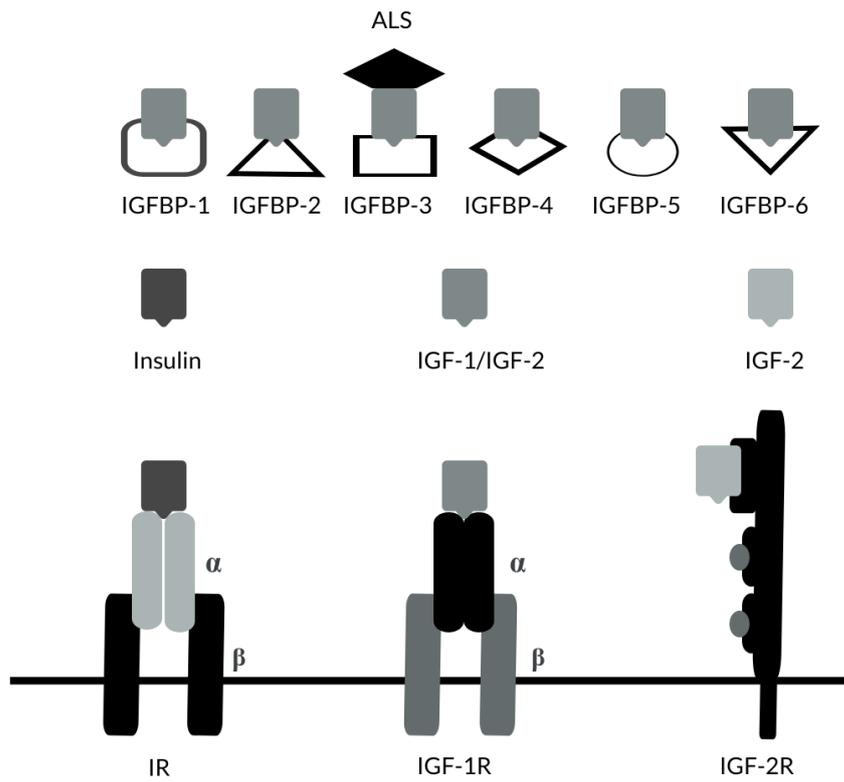


Abbildung 1: Die Familie der IGFs.

Dargestellt sind die Liganden Insulin, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und Insulin-like growth factor-2 (IGF-2), die IGF-Bindeproteine (IGFBP) 1-6 sowie die Rezeptoren Insulinrezeptor (IR), IGF-Rezeptor Typ 1 (IGF-1R) und Typ 2 (IGF-2R).

1.2 Synthese von IGF-1

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich ein zunehmend differenzierteres Modell in Bezug auf die an der Synthese von IGF-1 beteiligten Strukturen im Organismus.

Unter der Annahme ausschließlich endokriner Sekretion von IGF-1 galt die Leber zunächst als einziger Syntheseort (50). Abhängig von der Stimulation durch GH konnten unterschiedlich hohe Spiegel des Wachstumsfaktors in den Nieren, der Lunge, dem Herzen und den Hoden durch Tierversuche nachgewiesen werden. So entstand die Hypothese der lokalen Produktion und Wirkung von IGF-1 (51), welche mittlerweile für die meisten Gewebe, unter anderem für Knochen, Gehirn und quergestreifte Muskulatur, allgemein anerkannt ist (52).

Studien an Mäusen, deren Hepatozyten eine komplette Ausschaltung des für IGF-1 codierenden Gens aufwiesen, stellten die Rolle des lokal produzierten IGF-1 in den Vordergrund. Obwohl der Serumspiegel von IGF-1 bei diesen Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe um über 70 % reduziert war, bestand keine relevante Abweichung der postnatalen Entwicklung und des Wachstums. Deshalb wird davon ausgegangen, dass IGF-1 zu einem bedeutsamen Teil von extrahepatischen Geweben synthetisiert wird und seine Wirkung über nicht-endokrine Mechanismen in nahegelegenen Zellen entfaltet. (53, 54)

Der in die Blutbahn freigesetzte IGF-1 wird jedoch weiterhin als unerlässlich für die Steuerung des Stoffwechsels und vieler anderer Vorgänge im Organismus angenommen (55, 56). Für diesen Teil des IGF-1 gilt die Leber weiterhin als quantitativ bedeutsamster Ort der Synthese (32). Zusätzlich scheint jedoch auch die Skelettmuskulatur einen relevanten Anteil zum endokrin zirkulierenden IGF-1 beizutragen (52, 57).

1.3 Wirkung von IGF-1

IGF-1 vermittelt die Wirkung von GH und löst eine negative Rückkopplung auf die GH-Synthese aus. Die Funktionen von IGF-1 sind aber weitaus vielseitiger und umfassen Vorgänge im gesamten Organismus. Dies wird durch das Vorkommen von IGF-1R in nahezu allen Zelltypen deutlich (58, 59).

Durch Stimulation der Zellteilung und der Zelldifferenzierung sowie durch Hemmung der Apoptose nimmt IGF-1 Einfluss auf die Entwicklung unterschiedlicher Gewebetypen (59–61).

IGF-1 ist unerlässlich für postnatales Wachstum. Der überwiegende Teil der wachstumsfördernden Wirkung von GH wird durch IGF-1 vermittelt (59). Jedoch wird der Effekt von lokal produziertem und GH-unabhängigem IGF-1 auf das Längenwachstum zunehmend als bedeutsamer bewertet, da dieses zu einem erheblichen Teil durch para- und autokrin agierenden IGF-1 gesteuert wird (55, 62, 63). IGF-1 fördert den Knochenaufbau und -umbau sowie die Mineralisation der Knochenmatrix und sorgt so für eine Aufrechterhaltung der Knochenmasse (64–66).

Auch die Muskelmasse wird durch IGF-1 beeinflusst. IGF-1 stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Myoblasten (67). Unter niedrigen IGF-1- und Insulinspiegeln, zum Beispiel bedingt durch Glucocorticoide, findet ein Abbau von Muskelmasse statt (68–70).

IGF-1 wird ebenfalls eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung von Strukturen des Gehirns und zerebralen Funktionen zugeschrieben. Er fördert die Vermehrung und Differenzierung neuronaler Zellen und hemmt deren Apoptose (71). Auch eine Verstärkung der Neurotransmission, der kognitiven Leistung sowie der Angiogenese im Gehirn werden beobachtet (65).

Einleitung

Im Ovar nimmt ein eigenständiges IGF-1-System Einfluss auf die Follikulogenese. IGF-1 verstärkt die Wirkung der Gonadotropine, welche die Proliferation der Granulosazellen sowie eine Erhöhung der Steroidsynthese erzielen (72). Auch in der Nebenniere fördert IGF-1 die Bildung von Steroiden (73).

Auf den Metabolismus hat IGF-1 umfassende Effekte. Er beeinflusst im Zusammenspiel mit Insulin den Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel: IGF-1 verstärkt die Proteinsynthese und wirkt hemmend auf proteolytische Vorgänge. So erfolgt eine Steigerung des Proteinstoffwechsels im gesamten Organismus (58, 74, 75). In Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat IGF-1 insulinähnliche Effekte. Er fördert die Aufnahme von Glucose in periphere Gewebe und bewirkt somit ein Absinken des Blutzuckerspiegels (75, 76). Zudem unterstützt IGF-1 den hemmenden Effekt von Insulin auf die Ausschüttung von Glucose durch die Leber und steigert die Insulinempfindlichkeit (65). Diese Mechanismen sind gegensätzlich zu den blutzuckererhöhenden Effekten von GH. So ist IGF-1 daran beteiligt, die Wirkung von GH und Insulin auf den Kohlenhydratstoffwechsel auszugleichen (77, 78). Den Fettstoffwechsel beeinflusst IGF-1 auf Ebene der Präadipozyten und des Skelettmuskels. IGF-1 fördert die Differenzierung von Präadipozyten, wohingegen der Effekt von IGF-1 auf reife Adipozyten mangels IGF-Rezeptoren gering ist (79). Auf den Skelettmuskel hat IGF-1 eine stimulierende Wirkung, indem er die Aufnahme und Oxidation freier Fettsäuren steigert, sodass ein geringerer Anteil freier Fettsäuren die Leber erreicht (58).

IGF-1 beeinflusst ebenso wie Insulin den peripheren Gefäßwiderstand und damit den Blutdruck. Unter anderem vermittelt durch Stickstoffmonoxid (NO), hat IGF-1 eine relaxierende Wirkung auf Blutgefäße (80, 81) und trägt somit zum Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes und einem lokal verstärkten Blutfluss bei (82, 83). In diesem Zusammenhang wird eine Korrelation zwischen der Höhe des IGF-1-Spiegels und dem Risiko für Herz-Kreislauf Erkrankungen und deren Verlauf vermutet (84, 85).

Neu entdeckt wurde die Bedeutung von IGF-1 als "Zeitgeber" im Hypothalamus. IGF-1 beeinflusst die Expression von sogenannten Taktgeber-Genen, welche unter anderem den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Körperkerntemperatur regulieren (86).

Das Zusammenspiel der umfassenden Effekte von IGF-1 kann wie folgt beschrieben werden: IGF-1 signalisiert Zellen einen Zustand ausreichender Ernährung und bewirkt hierüber einen veränderten Zellstoffwechsel mit vermehrter Zellteilung, Zelldifferenzierung, Proteinsynthese, Hypertrophie und geringerer Apoptoserate (58).

1.4 Steuerung des GH-IGF-1-Systems

1.4.1 Somatomedin-Hypothese

Die Erkenntnisse über die Steuerung von IGF-1 durchliefen während der letzten 70 Jahre eine Entwicklung ausgehend von der Somatomedin-Hypothese. Salmon und Daughaday beschrieben 1957 erstmals einen Mediator von GH, auch als Somatotropin bezeichnet, der die Sulfateinlagerung in Knorpel bewirke (87). Nachdem weitaus vielfältigere und komplexere Funktionen des zunächst Sulphation factor genannten Moleküls bekannt waren, schlugen sie Somatomedin als Terminus vor. Diese Bezeichnung soll die Rolle von IGF-1 als Mittler der Wirkung von GH auf das Gewebe implizieren (88).

1.4.2 GH-IGF-1-Achse

GH ist maßgeblich an der Steuerung der IGF-1-Synthese beteiligt, weshalb ein genaues Verständnis der GH-IGF-1-Achse eine wichtige Voraussetzung ist, um die Entstehung unterschiedlicher IGF-1-Spiegel unter bestimmten Bedingungen nachvollziehen und beurteilen zu können. Die Synthese und pulsatile Sekretion von GH durch den Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) unterliegt einem vielschichtigen Feedback-Netzwerk welches sehr sensible Reaktionen auf eine Vielzahl von Faktoren wie Neuromodulatoren, Umwelteinflüsse und Hormone zeigt.

Einleitung

Durch Rückkopplungsmechanismen wird eine homöostatische Kontrolle gewährleistet, welche bei Pathologien der Bestandteile der Hormonachse gestört sein kann (89).

Wesentliche Akteure in der Steuerung der GH-Synthese und -Sekretion sind GH Releasing Hormon (GHRH), auch als Somatoliberin bezeichnet, Somatostatin und das Zielhormon IGF-1. Somatoliberin stimuliert die pulsatile GH-Sekretion in der Hypophyse wohingegen Somatostatin hemmende Wirkung besitzt. IGF-1 drosselt sowohl über negative Rückkopplung in der Hypophyse als auch indirekt über eine Verstärkung der Somatostatin-Sekretion die GH-Sekretion (89, 90). Die bedeutsamere Wirkung von IGF-1 auf die GH-Sekretion wird jedoch in der Hypophyse vermutet (55). Der Effekt fehlenden Feedbacks ist bei Kindern mit Laron-Syndrom, dem Fehlen des GH-Rezeptors, besonders eindrücklich zu sehen. Die erhöhte GH-Sekretion aufgrund des Ausbleibens des negativen Feedbacks von IGF-1 steht in Kontrast zu dem ausgeprägten Minderwuchs der Kinder (91, 92). Auch GH selbst bewirkt über eine negative Rückkopplung eine verminderte GH-Sekretion. Dies geschieht auf Ebene des Hypothalamus über Stimulation von Somatostatin und Hemmung von Somatoliberin. Die Reduktion der GH-Sekretion scheint aber zusätzlich auch direkt an der Hypophyse über Regulation der Anzahl der Rezeptoren für die beiden Neuropeptide abzulaufen (93).

Weitere Effektoren nehmen indirekt über Induktion oder Hemmung von Somatostatin oder Somatoliberin, oder direkt Einfluss auf die Sekretion von GH: Ghrelin stimuliert direkt die GH-Sekretion (94) während Thyreoliberin (TRH) sowohl die Sekretion von GH, als auch die Sekretion von Somatostatin fördert und damit ambivalente Wirkung aufweist (89). Bestimmte Aminosäuren wie Arginin stimulieren die GH-Sekretion, wohingegen Glucose und nicht-veresterte Fettsäuren diese hemmen (95–98). Weitere Metabolite modulieren die GH-Sekretion indirekt über die Einflussnahme auf Somatostatin und Somatoliberin (90). Auf Faktoren, die den IGF-1-Spiegel über die GH-IGF-1-Achse oder über direkten Einfluss auf IGF-1 verändern, wird im nächsten Kapitel eingegangen.

Einleitung

Durch Stimulation der Synthese von IGF-1, IGFBP-3 und ALS in der Leber agiert GH postnatal in der GH-IGF-1-Achse. Der unter GH-Stimulus in der Leber synthetisierte IGF-1 bildet den größten Anteil des IGF-1-Serumspiegels. Die hepatische IGF-1-Synthese findet praktisch nur bei positivem Stimulus durch GH statt (52, 62, 99, 100). In anderen Geweben ist die IGF-1-Synthese nur teilweise von GH abhängig. Dazu zählen unter anderem die quergestreifte Muskulatur, das Fettgewebe, die Ovarien und die Nieren. In Lunge, Herz, Hoden, Uterus, Milz und Gehirn wird eine gänzlich GH-unabhängige IGF-1-Synthese beobachtet (62, 100).

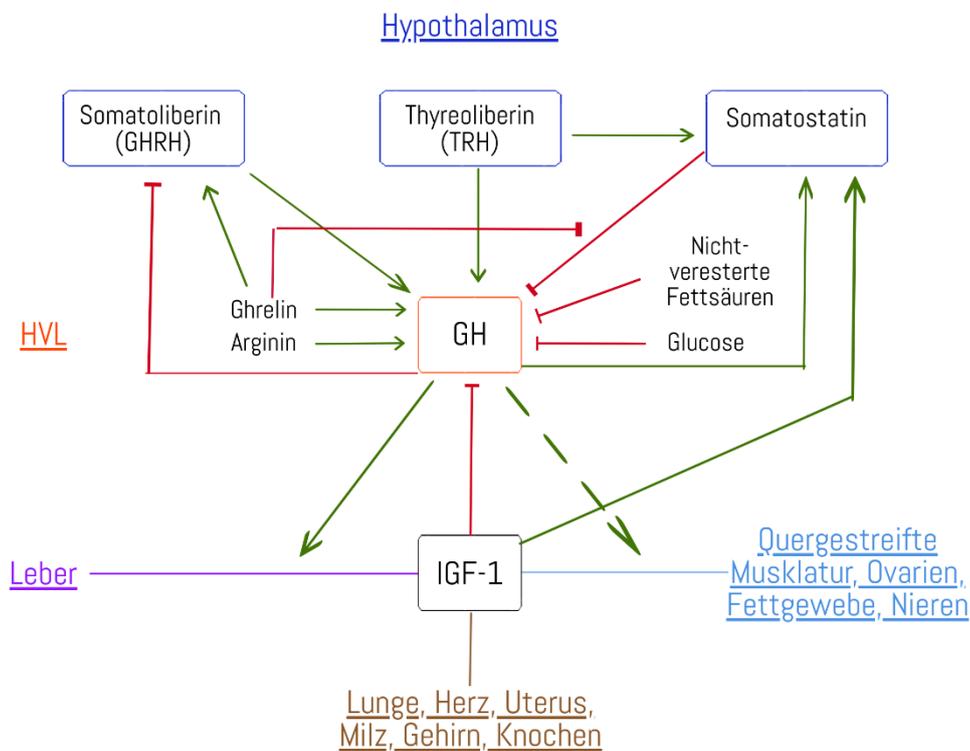


Abbildung 2: GH-IGF-1- Achse.

Die Abbildung veranschaulicht das Feedback-Netzwerk der Wachstumshormon- (GH) und Insulin-like growth factor-1- (IGF-1) Sekretion in Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen (HVL) und peripheren Geweben/Organen. -> = Stimulation, -| = Hemmung der Hormonsynthese.

Einleitung

Mittlerweile wird von einem deutlich komplexeren Modell der Wirkung von GH und der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren ausgegangen. Sowohl synergistische als auch unabhängige Wirkmechanismen von IGF-1 und GH sind bekannt:

IGF-1 wirkt nicht ausschließlich als Mediator von GH. Pränatal spielen IGF-1 und IGF-2 unabhängig von GH eine große Rolle in Bezug auf die Steuerung des Wachstums: Bei Kindern mit fehlender GH-Sekretion oder mit Laron-Syndrom, dem Fehlen funktionaler GH-Rezeptoren, liegt nur eine geringfügige Abweichung in der Größe bei Geburt vor (101). Auch postnatal werden GH-unabhängige Wirkungen von IGF-1 beschrieben. Osteoblasten synthetisieren bei Stimulation durch Parathormon auch unter Ausschaltung von GH IGF-1, welcher lokal anabole Wirkung auf den Knochen entfaltet (102).

Die in der Somatomedin-Hypothese enthaltene Annahme, dass GH seine Wirkung über die Erhöhung des Serumspiegels der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren entfaltet, war als Erklärung für die Beobachtungen von Isaksson et al. nicht ausreichend. Durch lokale Applikation von GH an der Wachstumsfuge der Tibia von hypophysectomierten Ratten induzierten sie ein, von IGF-1-Serumspiegeln unabhängiges, beschleunigtes Längenwachstum des Knochens (103). Daraus leitet sich die Hypothese ab, dass GH die Produktion von lokalem IGF-1 stimuliert, welcher über auto- und parakrine Mechanismen die Zellproliferation fördert (63).

Das Modell der Bedeutung von GH und IGF-1 im Organismus entwickelte sich hin zu einer synergistischen Wirkung beider Mediatoren: Green et al. nehmen in ihrer Dual Effector Theory of Growth Hormone Action an, dass GH sowohl direkt als auch indirekt (über IGF-1) Wachstumsvorgänge stimuliert. GH, nicht jedoch IGF-1, fördert die Differenzierung mesenchymaler Vorläuferzellen. Die indirekte Wirkung über IGF-1 besteht in einer anschließenden klonalen Vermehrung der neu differenzierten Vorläuferzellen. (104)

Lupu et al. beobachteten in Studien an Mäusen, die entweder kein Gen für den GH-Rezeptor, kein Gen für IGF-1 oder beide Defizite aufwiesen, dass -bezogen auf das Knochenwachstum- die Summe der Wachstumsdefizite der GH-Rezeptor- oder IGF-defizienten Mäuse kaum das Wachstumsdefizit derer überstieg, die für beide Gene defizient waren. Die sich daraus ableitende Annahme, dass die unabhängige Funktion von IGF-1 und GH in Chondrozyten bei Weitem dominiert, widerspricht der in der Dual Effector Theory angenommenen, hauptsächlich wechselseitig abhängigen Funktion von GH und IGF-1. Lupu et al. beschreiben daher den Wirkmechanismus von GH und IGF-1 auf die Körpergröße als ein Vier-Komponenten-System: Die zwei Komponenten, welche eine überlappende Funktion von GH und IGF-1 darstellen, sind der in der Leber GH-abhängig synthetisierte, endokrine IGF-1 und der geringe Anteil des in extrahepatischen Geweben GH-abhängig synthetisierten IGF-1. Die Komponenten drei und vier setzen sich aus in der Mehrzahl der extrahepatischen Gewebe unabhängig voneinander agierendem GH und IGF-1 zusammen (105).

Die These einer von IGF-1 unabhängigen Wirkung des Wachstumshormons wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass wichtige Zielgewebe von GH, wie das Fettgewebe oder die Leber, nur wenige Rezeptoren für IGF-1 besitzen(48).

1.4.3 Einflussfaktoren der IGF-1-Synthese und des IGF-1-Spiegels

Im Folgenden wird der Serumspiegel von IGF-1 als Serum-IGF-1 oder IGF-1-Spiegel bezeichnet. Die Spiegel in bestimmten Geweben werden explizit so genannt.

Serum-IGF-1 wird hauptsächlich durch GH reguliert (106). Es gibt jedoch eine Vielzahl weiterer Faktoren, die Einfluss auf IGF-1 nehmen, zum breiten Spektrum der Referenzwerte beitragen und bei der Beurteilung des Spiegels berücksichtigt werden sollten. Die Einflussfaktoren wirken sich entweder direkt auf IGF-1 oder indirekt über Beeinflussung der GH-IGF-1-Achse aus.

Das Alter und der geschlechtsabhängig unterschiedliche Verlauf der Pubertät haben den größten Effekt auf Serum-IGF-1. Die Ernährung und das Immunsystem gelten zudem als bedeutsame Modulatoren (78).

1.4.3.1 Alter, Pubertät und Sexualhormone

Serum-IGF-1 ist stark altersabhängig, weswegen altersbezogene Referenzwerte zur Beurteilung der IGF-1-Sekretion herangezogen werden sollten. Während der Entwicklung im Kindesalter findet bei beiden Geschlechtern ein vergleichbarer Anstieg des Wachstumsfaktors statt, mit Beginn der Pubertät sind jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede feststellbar. Zum Zeitpunkt des pubertären Wachstumsspurts erreichen Jungen mit durchschnittlich 15,5 Jahren, Mädchen hingegen mit 14,5 Jahren maximale IGF-1-Spiegel (107, 108). Nach der Pubertät findet ein kontinuierlicher Abfall von Serum-IGF-1 statt (109, 110). Da weder der Umsatz von GH, noch die Antwort der Leber auf die Stimulation durch GH in höherem Alter verändert sind, wird eine verminderte GH-Sekretion als hierfür ursächlich angenommen (111, 112). Bei physiologischem Body Mass Index (BMI) nimmt die GH-Sekretion ab der Adoleszenz in jeder weiteren Lebensdekade um ca. 14 % ab (113). Dass der Abfall des Serum-IGF-1 deutlich geringer ist als die Abnahme der GH-Sekretion (114), lässt sich durch die vielseitige Regulation und auch durch die extrahepatische Sekretion von IGF-1 erklären (115). Mit dem Alterungsprozess einhergehende Veränderungen wie die Reduktion zirkulierender Sexualhormone und die Erhöhung des viszeralen Körperfettanteils beeinflussen Serum-IGF-1 überdies negativ (116–118).

Sowohl der pubertätsassoziierte Anstieg des Serum-IGF-1 als auch, zumindest teilweise, dessen Absinken während des Alterungsprozesses, lassen sich durch veränderte Spiegel der Sexualhormone erklären. Testosteron und Östrogen entfalten ihre Wirkung auf IGF-1 über direkte und indirekte Induktion der GH-Synthese. Testosteron stimuliert nach vorheriger Aromatisierung zu Östrogen direkt die GH-Sekretion und führt so zu höheren IGF-1-Spiegeln (119–121). Es gibt jedoch auch zunehmend Argumente für eine direkte Wirkung von Testosteron auf IGF-1, wie etwa das Vorhandensein von Testosteronrezeptoren an der Wachstumsfuge (122). Östrogen reduziert die negative Rückkopplung von IGF-1 auf GH und hat somit ebenfalls indirekt stimulierenden Effekt auf IGF-1 (123, 124). Der Anstieg der Sexualhormone während der Pubertät führt so zum Wachstumsschub und zu erhöhten IGF-1- und GH-Spiegeln (125).

1.4.3.2 Ernährung

Die Ernährung hat bedeutsamen Einfluss auf die Genexpression von IGF-1 in der Leber und in extrahepatischen Geweben (126–128).

Eine geringere Kalorienzufuhr führt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern schon nach wenigen Tagen zum kurzfristigen Absinken des IGF-1-Spiegels (129, 130). Damit geht eine verminderte Harnstoffausscheidung über den Urin einher, weshalb IGF-1 als Indikator für Nitrogenverluste dienen kann (131). Die Beobachtung unveränderter Spiegel von IGFBP-3 und die konstante Aktivität von IGFBP-3-Proteasen (130, 132) lassen eher auf eine geringere Synthese, als auf einen höheren Umsatz als Ursache für den reduzierten IGF-1-Spiegel schließen (6).

Langfristige Auswirkungen auf IGF-1 hat weniger der Energiegehalt, sondern eher die Zusammensetzung der Nahrung. Auch bei adäquater Menge an Kalorien induziert eine limitierte Proteinzufuhr sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern geringere IGF-1-Spiegel (130). Bei ausreichendem Proteinanteil der Nahrung scheint die Gesamtmenge an Kalorien nicht bedeutsam. In zwei Studien über ein und sechs Jahre war der IGF-1-Spiegel bei kalorienarmer Ernährung mit hohem Proteinanteil nicht reduziert (133). Erhöhter Serum-IGF-1 wird bei proteinreicher Ernährung (134), aber auch bei einem übermäßigem Konsum von rotem Fleisch, Öl und anderen Fetten beobachtet, wohingegen ein erhöhter Anteil an Kohlenhydraten zu niedrigeren IGF-1-Spiegeln führt (135).

Auch die Spurenelemente Zink und Jod beeinflussen den IGF-1-Spiegel. Eine ausreichende Zinkzufuhr ist notwendig für die Aufrechterhaltung der IGF-1-Synthese sowie für ein adäquates Wachstum im Kindesalter. Bei Zinkmangel ist die Synthese von IGF-1 in Leber und Knochen vermindert, sodass niedrige IGF-1-Spiegel vorliegen. Durch Zinksubstitution wird die IGF-1-Synthese gesteigert (136–138). Auch wenn kein Zinkmangel besteht, korreliert die Einnahme von Zink positiv mit IGF-1 (139, 140), doch das Wachstum kleinwüchsiger Kinder kann nur bei vorhandenem Zinkmangel durch Substitution angetrieben werden (141, 142). Jodmangel ist assoziiert mit einem niedrigen IGF-1-Spiegel und daraus resultierenden Wachstumsstörungen bei Kindern.

Einleitung

Supplementation von Jod hat jedoch einen negativen Einfluss auf das Wachstum von Kindern mit Jodmangel und bewirkt einen noch niedrigeren Serum-IGF-1. Ursächlich dafür können ein direkter Einfluss von Jod auf IGF-1 oder eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion sein (143).

Da Mangelernährung zu niedrigen IGF-1-Spiegeln führt, könnte die Bestimmung des Wachstumsfaktors zur Beurteilung des Ernährungszustands beitragen und Hinweise auf Nährstoffmängel geben.

1.4.3.3 Krankheitsprozesse

Die an der GH-IGF-1-Achse beteiligten Parameter sind abhängig vom Gesundheitszustand. Schwere Erkrankungen und medizinische Eingriffe haben einen beachtenswerten Einfluss auf den IGF-1-Spiegel: Nach Polytraumata oder größeren chirurgischen Eingriffen, bei schweren Infektionen oder Sepsis, bei Autoimmunerkrankungen und Neoplasien, wie zum Beispiel Leukämien und Weichteilsarkomen, ist sowohl IGF-1 als auch IGFBP-3 und ALS deutlich reduziert (144–151). Es kommt zu einem Anstieg der Parameter bei Verbesserung des klinischen Zustands (144, 147). Auch leichtere Erkrankungen können mit einem verringerten Serum-IGF-1 einhergehen (152).

Da die Leber den bedeutsamsten Anteil des endokrinen IGF-1 sezerniert, hat eine eingeschränkte Leberfunktion erhebliche Auswirkungen auf die GH-IGF-1-Achse. Bei schweren Lebererkrankungen werden unter anderem niedrige IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel sowie ein reflektorischer Anstieg von GH beobachtet (153, 154). Die Überwachung des IGF-1-Spiegels könnte demnach unter bestimmten Voraussetzungen zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen werden.

Ursächlich für die Veränderung von Serum-IGF-1 bei Erkrankungen können unter anderem eine verminderte Nahrungsaufnahme (155) sowie ein durch Entzündungsprozesse erhöhter Zytokinspiegel sein. Proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6) bewirken eine Hemmung der IGF-1-Expression und eine entzündungsbedingte GH-Resistenz der Leber (156–158).

Einleitung

Ein weiterer hemmender, durch Zytokine vermittelter Effekt auf die IGF-1-Synthese liegt in der Suppression der Sexualhormone (159). Bei schwer Erkrankten und nach größeren Operationen wurde eine mögliche adaptive Antwort zur Gewährleistung einer ausreichenden Bioverfügbarkeit von IGF-1 beobachtet: Durch eine verstärkte Aktivität von IGFBP-3 Proteasen wird der Spiegel an freiem IGF-1 erhöht (160–164).

Es wird ersichtlich, dass IGF-1 insbesondere bei schweren Erkrankungen oder im Rahmen größerer operativer Eingriffe die Entwicklung des Gesundheitszustands widerspiegeln und ein Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der gesundheitlichen Einschränkung darstellen kann.

1.4.3.4 Genetik

Genetische Einflüsse auf Serum-IGF-1 wurden in den letzten Jahrzehnten vielfach in Zwillingsstudien, an Studienkohorten unterschiedlicher ethnischer Herkunft und durch den Vergleich von Personen, die sich in bekannten Polymorphismen unterschieden, untersucht. Der IGF-1-Spiegel von eineiigen Zwillingen korreliert pränatal und im Kindesalter stärker als der Spiegel zweieiiger Zwillinge (165, 166). In Studien mit erwachsenen Zwillingen wird eine Spanne des genetischen Einflusses auf die interindividuell unterschiedlichen IGF-1-Spiegel von etwa 40 % bis zu fast 70 % angegeben (167, 168).

Ein bekannter, in Wechselwirkung mit der IGF-1-Synthese stehender Polymorphismus liegt in der Promotorregion des für IGF-1 codierenden Gens auf Chromosom 12 (169). Die Bedeutung der variablen Cytosin-Adenin-Repeats für den Serumspiegel von IGF-1, das Wachstum und die Entstehung von mit IGF-1 assoziierten Erkrankungen wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Bei Vorliegen des Allels mit 192 Basenpaaren (bp) und/oder des Allels mit 194 bp werden höhere (169–172), niedrigere (173, 174) oder ähnlich hohe (175, 176) IGF-1-Spiegel im Vergleich zu anderen Allelen beobachtet. In einigen Studien wird das Allel mit 192 bp mit einer erhöhten Körpergröße sowie einem geringeren Risiko für Typ 2 Diabetes und ischämische Herzerkrankungen (169) assoziiert, das Allel mit 191 bp mit niedrigeren IGF-1-Spiegeln und geringerem Kopfumfang (177) und das Allel mit 194 bp mit einem geringeren Risiko für Osteoporose (172).

Einleitung

Aus anderen Studien hingegen geht hervor, dass kein Zusammenhang zwischen den Allelen und der Knochendichte besteht (178, 179). Der Einfluss dieses Polymorphismus auf Serum-IGF-1 ist demnach noch nicht genau verstanden, jedoch kann von einem Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und dem IGF-1-Spiegel ausgegangen werden.

Variationen in Genen, welche für weitere Akteure der GH-IGF-1-Achse wie GH, Somatoliberin und Somatostatin sowie deren Rezeptoren kodieren, können sich auch auf den Serumspiegel von IGF-1 auswirken. Der genetische Einfluss ist folglich komplex und lässt sich nicht vollständig durch Varianten eines einzelnen Gens erklären (138).

Ob die ethnische Herkunft Einfluss auf Serum-IGF-1 hat, ist aktuell nicht vollständig geklärt. Es liegen Studien vor, welche geringere IGF-1-Spiegel bei afroamerikanischen Mädchen im Vergleich zu kaukasischen oder niedrige IGF-1-Spiegel bei Lateinamerikanerinnen im Vergleich zu Frauen afroamerikanischer, asiatischer oder nicht-hispanischer, kaukasischer Herkunft beschreiben (176, 180). Andere Autoren können keinen Zusammenhang zwischen Ethnie und Serum-IGF-1 nachweisen (181, 182) oder beschreiben höhere IGF-1-Spiegel bei dunkelhäutigen Frauen, welchen sie den Einfluss der unterschiedlichen Prävalenz genetischer Varianten zuschreiben (183).

1.4.3.5 Geschlecht

Es besteht kein Konsens darüber, ob ein geschlechtsabhängiger Einfluss auf die Menge an zirkulierendem IGF-1 nach Abschluss der Pubertät vorliegt. Einige Studien beschreiben geringfügig niedrigere IGF-1-Spiegel bei Frauen im Vergleich zu Männern (184–186). In den meisten Studien konnten jedoch keine geschlechtsbezogenen Abweichungen von Serum-IGF-1 gemessen werden (107, 187–189). Somit scheint das Geschlecht als alleinstehender Einflussfaktor eher eine nachrangige Bedeutung bei der Beurteilung des IGF-1-Spiegels zu haben.

Bezüglich der GH-IGF-1-Achse gibt es dennoch geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen haben bei etwa dreifach erhöhter GH-Sekretion IGF-1-Spiegel, welche mit denen von Männern vergleichbar sind. Bei GH-Defizienz benötigen erwachsene Frauen eine um 30-50 % erhöhte GH-Substitution. Erklärt werden kann diese Beobachtung durch die zwischen den Geschlechtern ungleichen Spiegel der Sexualhormone. Östrogen, welches bei prämenopausalen Frauen in Abhängigkeit des Zyklus in mäßig bis deutlich höherer Serum-Konzentration vorliegt, hat stimulierende Effekte auf die GH-Synthese. An der Leber hemmt es jedoch die Produktion von IGF-1 und weist somit eine ambivalente Rolle auf. (188–190)

1.4.3.6 Body-Mass-Index (BMI)

Die Auswirkung des BMI auf den IGF-1-Spiegel ist vor allem bei pathologischen Werten und weniger bei Schwankungen innerhalb des Normbereichs von Bedeutung.

Häufig mit Essstörungen, aber auch mit schweren Erkrankungen wie Krebs assoziiertes Untergewicht hat einen entscheidenden Einfluss auf IGF-1. Bei Anorexie wird ein niedriger Serum-IGF-1 bei erhöhtem GH beobachtet (191–193). Bei Gewichtszunahme normalisiert sich der IGF-1-Spiegel (192). Auch freies IGF-1, IGF-BP-3 und ALS sind in geringeren Konzentrationen nachweisbar und steigen bei zunehmendem Körpergewicht an (194). So spiegelt IGF-1 die Entwicklung des Ernährungsstatus bei Untergewicht wider.

Studien zu Auswirkungen von Übergewicht auf die GH-IGF-1-Achse liefern teils widersprüchliche Ergebnisse: Während Konsens in Bezug auf den GH-Spiegel besteht, ist die Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und den Spiegeln an gesamtem oder freiem IGF-1 nicht einheitlich beschrieben. Übergewicht führt zu einer Reduktion der spontanen und stimulierten GH-Sekretion, welche durch Gewichtsabnahme reversibel ist (195, 196). Bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²) besteht eine erhöhte Sensitivität von IGF-1 auf GH (197, 198).

Einleitung

Der Gesamtspiegel von IGF-1 bei Übergewicht wird im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe als erhöht (199, 200), als bis auf das Fehlen des peripubertären Anstiegs unverändert (201) oder als geringer (202, 203) beschrieben. Bezüglich des ungebundenen IGF-1 werden in Studien mit adipösen Erwachsenen niedrige Spiegel (204) und ein Anstieg des freien IGF-1 nach Gewichtsabnahme (196), aber auch erhöhte Spiegel (205, 206) beobachtet. Die gesteigerte Bioverfügbarkeit von IGF-1 bei Übergewicht könnte durch niedrigere Spiegel der Bindeproteine IGFBP-1 (205, 207) und IGFBP-2 (206) entstehen.

Bei normalgewichtigen Kindern und Erwachsenen korrelieren Serum-IGF-1 und BMI nicht signifikant (107, 181) oder die Korrelation löst sich bei Berücksichtigung des Alters auf (184, 208–211). Schneider et al. bemessen den Einfluss des BMI auf die Varianz des Serumspiegels von IGF-1 auf 1 % in der Gesamtpopulation und bis zu 7 % bei Übergewicht (212). Bei normalgewichtigen Kindern und Erwachsenen steht der Einfluss des BMI somit weit hinter anderen Faktoren.

1.4.3.7 Insulin

Die hepatische Sekretion von IGF-1 bei Stimulation durch GH ist abhängig vom Insulinspiegel und bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus beeinträchtigt. Bei langfristigem Bestehen erhöhter Blutzuckerwerte werden niedrige bis niedrignormale IGF-1-Spiegel ungeachtet gesteigerter Sekretion von GH beobachtet (213–216). Eine Optimierung der Stoffwechsellage durch Verbesserung der Insulintherapie geht mit einem Anstieg des IGF-1 und einer Abnahme von GH einher (217–220). Die relative GH-Resistenz bei Insulinmangel lässt sich zumindest teilweise durch das Fehlen des stimulierenden Einflusses von Insulin auf die Anzahl der GH-Rezeptoren erklären (221).

1.4.3.8 Schilddrüsenhormone

Eine adäquate Schilddrüsenfunktion ist Voraussetzung für physiologische IGF-1-Spiegel. In hypothyreotem Zustand wird meist ein niedriger Serum-IGF-1 gemessen, welcher sich bei Substitution von Schilddrüsenhormonen normalisiert (222, 223). Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 wirken sich positiv auf die GH-Sekretion (224, 225) und die Bindungsaffinität des GH-Rezeptors (226) aus. Somit bewirken sie indirekt einen Anstieg des IGF-1-Spiegels. Ob T3 und T4 auch einen direkten Einfluss auf den IGF-1-Spiegel haben, ist noch Bestandteil der Forschung (143, 227).

1.4.3.9 Glucocorticoide

Der IGF-1-Spiegel wird durch Glucocorticoidmangel sowie durch iatrogenen oder krankheitsbedingten Glucocorticoidexzess beeinflusst. Sowohl ein zu hoher, als auch ein zu niedriger Spiegel an Glucocorticoiden bewirken geringeres GH und Serum-IGF-1 und somit, wenn über längeren Zeitraum bestehend, eine Wachstumsretardierung bei Kindern (228). Es wird ein hemmender Einfluss von höheren Glucocorticoidspiegeln auf die Sekretion von GH und die GH-Rezeptoren der Leber (229, 230), auf die Sekretion und parakrine Wirkung von lokalem IGF-1 (231) und die Transkription sowie Translation des IGF-1-Gens (232, 233) beschrieben.

Angeborene Erkrankungen, die direkt die GH-IGF-1-Achse und deren Bindeproteine sowie Rezeptoren betreffen, haben großen Einfluss auf den IGF-1-Spiegel, werden hier jedoch nicht genauer ausgeführt.

Die Vielzahl der Steuerungsmechanismen und die umfassenden Einflussfaktoren bewirken und erklären eine breite Spanne an inter- und intraindividuell unterschiedlichen IGF-1-Spiegeln. Sie sollten deshalb bei der Beurteilung von Serum-IGF-1 nicht außer Acht gelassen werden. IGF-1 bietet eine, wenn auch eingeschränkte, Möglichkeit, auf den allgemeinen Gesundheits- und Ernährungszustand zu schließen und Verläufe von Erkrankungen, und anderen pathologischen Vorgängen im Organismus zu beurteilen.

1.5 IGF-1 und onkologische Erkrankungen

1.5.1 Veränderungen von Serum-IGF-1 bei onkologischen Erkrankungen

Bei Krebserkrankungen kann der IGF-1-Spiegel verändert sein. In Abhängigkeit von der Entität der malignen Erkrankung variiert deren Einfluss auf die GH-IGF-1-Achse und zu manchen Neoplasien finden sich gegensätzliche Studienergebnisse.

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wird bei an Leukämien (234–236), Hepatozellulären Karzinomen (237–239) und Lungenkarzinomen (240) Erkrankten ein niedrigerer IGF-1-Spiegel beschrieben. Bei Leukämien korreliert die Proliferation von Blasten mit einem Abfall des IGF-1-Spiegels, wohingegen in Remission ein Anstieg des IGF-1-Spiegels zu verzeichnen ist (234–236). Bei Lungenkarzinomen wird ein Progress der Krankheit durch weiteres Absinken des Serum-IGF-1 begleitet (241, 242).

Zu malignen Neoplasien, welche mit erhöhtem Serum-IGF-1 assoziiert sind, zählen Kolorektale Karzinome (243), Karzinome des Pankreas (244, 245) und Mammakarzinome (246, 247).

Bezüglich einiger Krebserkrankungen ist die Studienlage widersprüchlich. Bei Magenkarzinomen wird ein im Vergleich zu Referenzwerten sowohl erhöhter (248) als auch niedrigerer (249) Serum-IGF-1 beschrieben. Gleiches trifft auf Zervixkarzinome zu (250–252). Gebärmutterkrebs wird mit höheren (253), niedrigeren (254, 255) oder unveränderten (256, 257) IGF-1-Spiegeln assoziiert.

Die Sensibilität des Serumspiegels von IGF-1 auf iatrogene Eingriffe bei Neoplasien, wie z. B. Chemotherapie und Bestrahlung, ist abhängig von der Intensität der jeweiligen Therapie. Eine adjuvante Chemotherapie verändert Serum-IGF-1 nicht (258–260). Eine myeloablative Chemotherapie oder eine Bestrahlung des Schädels und der Wirbelsäule mit anschließender Chemotherapie bewirken jedoch ein Absinken des IGF-1-Spiegels (144, 261).

Viele Komponenten können die GH-IGF-1-Achse im Rahmen onkologischer Erkrankungen beeinflussen. Neoplastische Prozesse können den IGF-1-Spiegel durch eigenständige IGF-1-Produktion direkt verändern, aber auch therapiebedingte Abweichungen des IGF-1-Spiegels sowie Kofaktor-assoziierte Prozesse sind möglich. Mit Neoplasien einhergehende erhöhte Zytokinspiegel oder Mangelernährung wirken sich z. B. negativ auf Serum-IGF-1 aus. Die genannten Faktoren sind für die Beurteilung des IGF-1-Spiegels bei onkologischen Erkrankungen relevant und können widersprüchliche Studienergebnisse bedingen.

1.5.2 Entstehung und Progress maligner Erkrankungen

IGF-1, IGFBP-3 und der IGF-1R werden mit der Entstehung einiger Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. Da IGF-1 das Wachstum und die Zellteilung induziert und die Apoptose hemmt, kann er bei fehlenden Kontrollmechanismen die Entwicklung von neoplastischen Prozessen fördern. Bei erhöhtem IGF-1-Spiegel wurde in verschiedenen Langzeit-Studien ein gesteigertes Risiko für Lungen-, Darm-, Brust- und Prostatakrebs beobachtet (262–268). Bei anderen onkologischen Erkrankungen ist ein Zusammenhang jedoch nicht eindeutig feststellbar (262).

Menschen mit genetisch bedingt niedrigem Serum-IGF-1 haben ein deutlich geringeres Risiko an Neoplasien zu erkranken (269, 270). Tumorzellen können dazu in der Lage sein, selbst IGF-1 zu produzieren und das Gewebe einiger Tumore enthält deutlich erhöhte Mengen an IGF-1, welcher dort über auto- und parakrine Mechanismen das Tumorstadium fördert (262, 271–273). Die lokale Produktion von IGF-1 durch den Tumor hat Einfluss auf das Überleben bei Krebserkrankungen, wird jedoch nicht durch den Serumspiegel abgebildet (274).

Bezogen auf den Serumspiegel von IGFBP-3 und das Risiko für Neoplasien besteht eine negative Korrelation. Niedrige IGFBP-3-Spiegel werden von einigen Autoren als Risikofaktor für die Krebsentstehung beschrieben und IGFBP-3 nimmt die Rolle eines protektiven proapoptotischen Faktors ein (262, 275, 276). Es zeigten sich Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Überleben bei akuter Leukämie im Kindesalter und dem IGFBP-3-Spiegel (277).

Der IGF-1R spielt als Mittler der Wirkung von IGF-1 eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung maligne veränderten Gewebes. Das Tumorsuppressorgen p53 hemmt die Synthese von IGF-1R, stoppt so die Proliferation von Tumorzellen und induziert deren Apoptose (278, 279). In Geweben mit vermehrter Expression von IGF-1R proliferieren Gewebezellen mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Tumorzellen (262). In diesem Zusammenhang hat die Konzentration der Rezeptoren einen Einfluss auf die Prognose der jeweiligen Grunderkrankung (274, 280). Auch bei malignen Veränderungen des blutbildenden Systems, wie Myelomen und Leukämien, ist IGF-1R stark exprimiert. Der Rezeptor verhindert die Apoptose maligner Zellen, weshalb die Konzentration des Rezeptors negativ mit dem allgemeinen Überleben korreliert. (281–284).

Die Bedeutung der GH-IGF-1-Achse für die Entstehung und Progression von Tumorerkrankungen ist nicht für jede Tumorentität allgemeingültig und die Parameter sollten unter Beachtung weiterer Einflüsse mit Vorsicht interpretiert werden (285).

1.5.3 Therapeutische Konsequenzen

Die Erkenntnisse in der Bedeutung von IGF-1 für die Entstehung von malignen Erkrankungen führten zu einer kritischeren Bewertung von Therapien mit GH. Eine Substitutionstherapie bei Wachstumshormonmangel gilt jedoch als unbedenklich, vorausgesetzt es bestehen keine Risikofaktoren für die Entwicklung von Krebserkrankungen. Bei erhöhtem Risiko für Neoplasien, zum Beispiel aufgrund einer vorherigen Krebserkrankung oder bei Vorliegen von Mutationen, welche die DNA-Reparatur betreffen, sollte eine Therapie mit GH nur nach gründlicher Abwägung der Risiken stattfinden (286).

Die Entdeckung von Zusammenhängen zwischen IGF-1, IGFBP-3, IGF-1R und onkologischen Erkrankungen stellt die Grundlage für die Entwicklung zielgerichteter Therapien dar, welche an Komponenten der IGF-Familie ansetzen. Präklinische Studien erweckten Hoffnung auf neue Ansätze in der Krebstherapie, jedoch sind die Ergebnisse klinischer Studien bisher nicht erfolgsversprechend (286).

1.6 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Von den ersten Behandlungsversuchen durch Infusion hämatopoetischer Stammzellen bei Leukämien in den 1950er Jahren hat sich die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zur vielversprechendsten Therapie bei diversen Krebserkrankungen, Immundefiziten und genetischen Erkrankungen entwickelt (287). Neoplasien, bei welchen die Behandlung durch eine HSZT üblicherweise in Frage kommt, sind Leukämien, gefolgt von Lymphomen und soliden Tumoren (288).

Bei einer HSZT werden pluripotente hämatopoetische Vorläuferzellen über einen zentralen Venenkatheter infundiert. Diese Stammzellen siedeln sich im Knochenmark an und bauen nach einer vorausgegangenen Konditionierungstherapie ein gesundes hämatopoetisches und lymphopoetisches System auf (289). Im Falle einer allogenen Transplantation bei Krebserkrankungen ist der Graft-versus-Tumor Effekt ein weiteres positives Ergebnis der HSZT: Im Transplantat enthaltene T-Lymphozyten vermitteln eine Immunantwort gegen den Teil der malignen Zellen, der nicht durch die Konditionierung deletiert wurde. Dies kann die Kontrolle einer möglicherweise bestehenden Restaktivität der malignen Erkrankung bewirken und ein Rezidiv verhindern (290). Eine allogene HSZT kann sowohl das Risiko für ein Rezidiv senken, als auch eine Remission bewirken, wenn dies durch vorherige Therapien nicht möglich war (291, 292).

Spender der Stammzellen können je nach Grunderkrankung und Verfügbarkeit der Empfänger selbst (autologe HSZT), ein verwandter oder nicht-verwandter Fremdspender (allogene HSZT) oder in seltenen Fällen ein eineiige Zwillinge (syngene HSZT) sein.

Voraussetzung für das Gelingen einer HSZT stellt eine Konditionierungstherapie, welche das Knochenmark des Empfängers angreift, dar. Unterschieden wird zwischen einer myeloablativen Konditionierung (MAC), welche zu einer Panzytopenie führt, die eine selbstständige Blutbildung nicht mehr möglich macht und einer dosisreduzierten Konditionierung (RIC).

Die Konditionierungstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie und/oder einer Bestrahlung, soll die Anzahl der Tumorzellen möglichst stark reduzieren und das Immunsystem des Empfängers supprimieren, um das Risiko für eine Abstoßung zu minimieren. Bei einer MAC wird zudem im Knochenmark des Empfängers Raum für die gespendeten Stammzellen generiert. Die RIC gewinnt aufgrund der geringeren Komplikationsrate zunehmend an Bedeutung und ermöglicht auch bei höherem Alter oder schlechterem gesundheitlichen Zustand eine erfolgreiche HSZT (293). Obwohl die Konditionierung in dieser Dosis nicht alle malignen Zellen entfernen kann, ist dank des Graft-versus-Tumor Effekts eine dauerhafte Remission der Krebserkrankung möglich (294).

1.6.1 Quellen der Stammzellen

Für eine HSZT geeignete Stammzellen können aus dem Knochenmark des Beckenkamms, nach der Mobilisation mittels Wachstumsfaktoren aus peripherem Blut oder aus postpartalem Nabelschnurblut gewonnen werden. Die Knochenmarkaspiration aus dem Beckenkamm unter Narkose war die zuerst entwickelte Methode zur Stammzellgewinnung (295). Durch Verbesserungen im Vorgehen bei der Entnahme des Knochenmarks stellt sie heute ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren dar (296). Mittlerweile werden die Stammzellen jedoch meist aus dem Peripherblut gewonnen. Dies erspart den Eingriff der Knochenmarkpunktion und bringt den Vorteil einer schnelleren Immunrekonstitution mit sich.

Um ausreichend Stammzellen aus peripherem Blut gewinnen zu können, müssen diese durch Gabe eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors aus dem Knochenmark mobilisiert werden. Hierzu wird meist der Granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) verwendet (297).

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut wird bisher vergleichsweise selten durchgeführt. Das Verfahren wird jedoch weiterentwickelt, um eine höhere Ausbeute an Stammzellen aus Nabelschnurblut zu erzielen und deren Anwachsen im Knochenmark zu verbessern (298).

1.6.1.1 Autologe Stammzelltransplantation

Eine autologe HSZT ermöglicht eine intensivere Chemo- und/oder Strahlentherapie, welche das Ziel hat, alle malignen Zellen zu zerstören. Zunächst werden Stammzellen entnommen und kryokonserviert. Daraufhin erfolgt die Konditionierungstherapie. Anschließend werden diese körpereigenen Stammzellen re-infundiert und rekonstruieren die supprimierte Knochenmarksfunktion. Da keine fremden Zellen transplantiert werden besteht kein Risiko für eine Abstoßungsreaktion und es finden keine gegen den Empfänger gerichteten Transplantatreaktionen statt. Die körpereigenen Stammzellen bewirken jedoch keinen Graft-versus-Tumor Effekt, sodass die Rezidivrate bei einer autologen HSZT höher als bei allogenen Transplantationen ist (299). Häufige onkologische Indikationen für eine autologe HSZT bei Kindern sind Neuroblastome, Hodgkin-Lymphome und Ewing-Sarkome (288).

1.6.1.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen HSZT werden Stammzellen einer anderen Person übertragen. Um die Komplikationsrate zu minimieren, wird ein Spender gewählt, dessen Humane Leukozytenantigene (HLA) möglichst große Übereinstimmung mit denen des Empfängers aufweisen. Die HLA, auch Histokompatibilitätsantigene genannt, sind in der Zellmembran verankert und dienen der Differenzierung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen durch das Immunsystem. Nach einer HSZT beeinflussen sie das Risiko für eine Abstoßungsreaktion und für eine Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) (siehe 1.6.2) (300). Bedeutsam bei einer HSZT ist eine Kongruenz der HLA-Merkmale A, B, C, DRB1 und DQB1 in beiden Allelen. Ein vollständiges Match ist bei Übereinstimmung aller 10 Merkmale gegeben.

Die Suche nach einem geeigneten Stammzellspender beginnt in der Familie des Empfängers. Da die HLA-Merkmale meist gekoppelt vererbt werden, kommen Geschwister mit ca. 25%-iger Wahrscheinlichkeit als HLA-identer Spender in Frage. In Deutschland wird in etwa einem Drittel der Fälle ein Spender mit vollständigem Match innerhalb der Familie (MFD) gefunden (301).

Steht kein HLA-identischer Familienspender zur Verfügung, werden weltweite Datenbanken auf einen HLA-identischen Fremdspender (MUD) überprüft. Für Personen kaukasischer Abstammung kann meist ein MUD gefunden werden. Für Angehörige anderer ethnischer Gruppen beträgt die Wahrscheinlichkeit für einen geeigneten Fremdspender jedoch aufgrund seltener Haplotypen zum Teil weniger als 20 % (301, 302). Zudem kann bei besonders aggressiven Neoplasien eine sehr rascher Therapiebeginn erforderlich sein. In diesen Fällen wird ein haploidenter Familienspender (MMFD) in Betracht gezogen (302). Ein MMFD, in der Pädiatrie meist ein Elternteil des erkrankten Kindes, steht meist auch für weitere Spenden zur Verfügung. Dazu gehört die Donor Lymphozyten Infusion, bei welcher T-Lymphozyten des Spenders den immunologischen Effekt gegen die maligne Erkrankung verstärken sollen (303). Die Bearbeitung des Transplantats und eine intensive immunsuppressive Therapie reduzieren das Risiko sowohl für Abstoßungsreaktionen als auch für die GvHD deutlich und ermöglichen mittlerweile ein nahezu identisches Outcome im Vergleich zu einer Transplantation mit HLA-identem Spender (304). Vor der HSZT wird das Stammzellpräparat so bearbeitet, dass Zelltypen, welche unerwünschte Effekte mit sich bringen, nahezu vollständig entfernt und gewünschte Zelltypen angereichert werden. Moderne Verfahren ermöglichen es, bestimmte T-Zellen herauszufiltern und gleichzeitig relevante Immunzellen wie dendritische Zellen, NK-Zellen und Monozyten zu erhalten (305).

Akute Leukämien sind mit Abstand die häufigsten onkologischen Indikationen für eine allogene HSZT im Kindesalter (288).

1.6.2 Therapieassoziierte Frühkomplikationen

Seit den ersten Heilungsversuchen durch HSZT haben laufend Optimierungen der Kriterien bei der Suche nach einem passenden Stammzellspender, Weiterentwicklungen in der Transplantatbearbeitung und Änderungen der Konditionierungsregimes stattgefunden. Zudem wurde das Vorgehen zur Prävention und Behandlung von Infektionen und weiterer Komplikationen überarbeitet. So ist das Risiko für schwerwiegende Komplikationen gesunken und die Prognose hat sich insgesamt stark verbessert und (306).

Einleitung

Allerdings sind auch heute noch Risiken mit einer HSZT verbunden welche lebensbedrohlich sein können. Die folgende Übersicht beschränkt sich auf die häufigsten, potenziell letalen Komplikationen in unmittelbarem zeitlichem und kausalem Zusammenhang mit einer HSZT.

Eine häufige Konsequenz der Konditionierung mittels Chemotherapie und/oder Ganzkörperbestrahlung ist eine Mukositis, welche den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann. Nach Konditionierung mittels Chemotherapie entwickeln bis zu 30-50 % der Patienten eine schwere Mukositis, nach Strahlentherapie sind es sogar über 60 % (307). Symptome einer Mukositis sind Schmerzen, Übelkeit, und weitere gastrointestinale Beschwerden. Eine ausgeprägte Mukositis kann eine parenterale Ernährung oder Intubation erforderlich machen und den stationären Aufenthalt verlängern. Sie erhöht das Risiko für Infektionen und bewirkt eine höhere Sterblichkeit (308) .

Eine gefürchtete Komplikation nach HSZT ist die häufig letal verlaufende Venöse okklusive Leberkrankheit (VOD), auch *Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) genannt*. Eine schwerwiegende Schädigung des sinusoidalen Endothels und der Hepatozyten, maßgeblich bedingt durch eine intensive Konditionierungstherapie, führt durch Verschluss der Sinusoide und Venulen zu einer Umkehr oder einem Sistieren des portalen Blutflusses. Dies äußert sich in Oberbauchschmerzen, Aszites, Hepatomegalie und Ikterus, wobei die therapeutischen Maßnahmen auf eine rein symptomatische Behandlung beschränkt sind (309). Eine schwere VOD löst zu über 80 % ein letales Multiorganversagen aus (310).

Die transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TMA) stellt eine weitere Komplikation, ausgelöst durch Schädigung des vaskulären Endothels, dar. Da die Endothelschädigung und konsekutive Bildung von Thromben systemisch sind manifestiert sie sich in mehreren Organsystemen. Es treten eine mikroangiopathische hämolytische Anämie, eine Thrombozytopenie und mikrovaskuläre Thrombosen, häufig in den Nieren, im Gastrointestinaltrakt und in der Lunge auf. Ebenso wie eine ausgeprägte VOD geht die schwere Ausprägung einer TMA mit einer Letalität von über 80 % einher (311, 312).

Einleitung

Auch eine Schädigung anderer Organe oder eine Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) sind möglich (313, 314).

Durch die Konditionierungstherapie mit konsekutiver Schwächung des Immunsystems können potenziell lebensbedrohliche virale, bakterielle und mykotische Infektionen bis hin zur Sepsis auftreten. Bis zum Engraftment, der Regeneration der Blutbildung, dauert es im Mittel 15 Tage (315). In diesem Zeitraum der Knochenmarkaplasie ist der Schutz des Organismus durch das patienteneigene Immunsystem nicht sichergestellt. Konditionierungsbedingte Schäden der Haut- und Darmbarriere sowie Katheter, welche zusätzliche Eintrittspforten für Keime darstellen, steigern das Risiko für Infektionen. Von zentraler Bedeutung in diesem Kontext sind opportunistische Erreger wie *Aspergillus* spp., *Candida* spp., Herpes simplex Virus (HSV), Cytomegalievirus (CMV), Adenovirus (ADV), BK-Polyomavirus (BKV), Humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV6), Epstein-Barr Virus (EBV) und Varizella-Zoster-Virus (VZV). Um das exogene Infektionsrisiko zu minimieren, wird bis zum Engraftment eine Umkehrisolation eingehalten. Infektionen tragen insbesondere nach allogener HSZT zu einem erheblichen Anteil der transplantationsbedingten Mortalität (TRM) bei (316).

Bei allogenen und insbesondere bei haploidenten HSZTs ist, bedingt durch die Übertragung des fremden Immunsystems, mit weiteren Risiken zu rechnen. Eine akute oder chronische GvHD ist eine immunologische Reaktion, aus welcher die Schädigung von Geweben und Organen resultiert. Häufig sind die Haut, die Leber und der Darm betroffen, aber auch weitere Organe wie die Lunge können involviert sein. Eine GvHD ist potenziell lebensbedrohlich und erfordert eine intensive Behandlung, in deren Fokus sich eine immunsuppressive Therapie steht. Die Mortalitätsrate während des stationären Aufenthalts nach HSZT ist bei Auftreten einer akuten GvHD etwa um den Faktor drei erhöht. (317). Die akute GvHD wird in Abhängigkeit der Ausprägung des Befalls der Haut, der Leber und des Gastrointestinaltrakts in vier Stadien eingeteilt.

In seltenen Fällen erfolgt nach allogener HSZT keine Erholung der Hämato- und Lymphopoese oder eine zunächst regenerierte Knochenmarkfunktion wird nicht aufrechterhalten. Dieses meist durch Abstoßung bedingte Geschehen wird als primäres bzw. sekundäres Transplantatversagen bezeichnet (318). Ein Transplantatversagen stellt keine häufige Komplikation dar, ist prognostisch jedoch sehr ungünstig (319). Als Risikofaktoren für ein Transplantatversagen bei HSZT aufgrund onkologischer Erkrankung gelten eine RIC, fehlende HLA-Kompatibilität, eine geringe Anzahl übertragener Stammzellen und Transplantationen nach T-Zell-Depletion (320). Ein beginnendes Transplantatversagen kann durch intensive Immunsuppression und Infusion von Spenderlymphozyten und weiterer Stammzellen aufgehalten werden. Bei einer ausgeprägten Abstoßung ist jedoch eine erneute Stammzelltransplantation mit einhergehender Rekonditionierung vonnöten (318).

1.6.3 Spätkomplikationen und Rezidive

Durch die Konditionierungstherapie und HSZT, vorausgehende und nachfolgende Therapiemaßnahmen sowie die Grunderkrankung selbst, können auch Jahre nach der HSZT schwerwiegende Komplikationen auftreten. Bei Nachbeobachtung einer großen Patientenkohorte mit mindestens fünf Jahre zurückliegender HSZT waren Rezidive und Sekundärneoplasien, gefolgt von Infektionen und chronischer GvHD, die häufigsten Todesursachen (306).

Obwohl ein primäres Ziel der HSZT bei onkologischen Erkrankungen die Stabilisierung einer Remission darstellt, treten häufig im Verlauf Rezidive auf. Nach autologer HSZT ist das Rezidivrisiko höher als nach allogener HSZT. Ein Rezidiv ist für die Todesfälle in 70 % nach autologer und in etwa 40 % nach allogener HSZT ursächlich. Auch eine RIC bewirkt eine erhöhte Rezidivrate. (321, 322)

Langzeitüberlebende nach HSZT haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Sekundärneoplasien. Diese werden in solide Tumoren, hämatologische Neoplasien und Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) eingeteilt (323). Die PTLD und hämatologische Neoplasien treten meist in den ersten zwei bzw. drei bis fünf Jahren nach HSZT auf.

Solide Tumore entwickeln sich hingegen meist erst mehr als zehn Jahre nach HSZT. Insgesamt steigt die Inzidenz für Sekundärneoplasien mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur initialen HSZT an, sodass bis zu 13 % der Langzeitüberlebenden betroffen sind. Als Ursachen für das erhöhte Risiko gelten Chemo- und Strahlentherapien, die Toxizität begleitend eingesetzter Medikamente sowie die transplantationsassoziierten Komplikationen GvHD und Infektionen (324). Überdies ist zu beachten, dass Personen mit onkologischer Erkrankung mit höherer Wahrscheinlichkeit genetische Merkmale aufweisen, welche die Entwicklung weiterer Neoplasien begünstigen.

Da eine vollständige Erholung des Immunsystems nach HSZT bis zu mehrere Jahre in Anspruch nehmen kann, stellen Infektionen etwa 15 % der Todesursachen nach autologer und 24 % der Todesursachen nach allogener HSZT dar (322). Faktoren, welche eine verzögerte Immunrekonstitution bewirken können, sind Stammzellen aus Nabelschnurblut oder nach T-Zell-Depletion bei HLA-Mismatch (325), wohingegen eine erhöhte Anzahl an transplantierten Stammzellen das Risiko für Infektionen senkt (326).

Eine chronische GvHD ist positiv mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert. Dieser Zusammenhang entsteht durch GvHD-bedingte Gewebe- und Organschädigungen sowie die stärkere und längere Immunsuppression zur Symptomkontrolle (327). Sie stellt jedoch auch die primäre Ursache für ca. 20 % der Todesfälle nach allogener HSZT dar (322). Klinisch ähnelt eine chronische GvHD einer systemischen Autoimmunerkrankung und betrifft am häufigsten die Haut und Schleimhäute, Augen, die Leber, die Lunge, Faszien und Speicheldrüsen.

1.6.4 Überlebensraten und bisher bekannte Einflussfaktoren

Insbesondere Rezidive, jedoch auch therapieassoziierte Früh- und Spätkomplikationen sowie Sekundärneoplasien bedingen die erhöhte Mortalität nach Stammzelltransplantation. Studien zum Outcome nach HSZT beziehen sich meist auf Gruppen mit definierter Grunderkrankung in bestimmten Erkrankungsstadien, die mit vergleichbaren therapeutischen Maßnahmen behandelt werden.

Einleitung

Das Mortalitätsrisiko für eine bestimmte Person kann nur bedingt angegeben werden, jedoch wurden Einflussfaktoren auf das Überleben ermittelt und Scores zu Risikoabschätzung erstellt.

Das durchschnittliche Langzeitüberleben nach HSZT wird mit 40-60 % angegeben (328), wobei die Spanne unter verschiedenen Bedingungen erheblich größer ist. Da Rezidive und transplantationsassoziierte Komplikationen maßgeblich zur Mortalität beitragen, haben Stammzelltransplantierte, welche zwei bis fünf Jahre nach HSZT in Remission sind, eine 10-Jahres-Überlebenschance von etwa 80-90 % (329). Aufgrund von Spätkomplikationen und dem erhöhten Risiko für Zweitmalignome ist die Sterblichkeit jedoch für mindestens 30 Jahre nach HSZT im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung deutlich gesteigert (306).

Durch die Weiterentwicklung eines Scores für Chronisch myeloische Leukämie (CML) entstand der Risikoscore der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), welcher unter Berücksichtigung von fünf Faktoren den Erfolg einer HSZT abschätzen lässt. Der Score kann vor autologer und allogener HSZT bei allen malignen hämatologischen Erkrankungen, unabhängig von der Art der Konditionierung, angewandt werden. Faktoren, die im EBMT-Score als nachteilig für das Gesamtüberleben berücksichtigt werden, sind ein höheres Alter, fortgeschrittenes Krankheitsstadium, erhöhte Dauer zwischen Diagnosestellung und HSZT, nicht-MFD und weiblicher Spender bei männlichem Empfänger. Der Einfluss der einzelnen Faktoren variiert je nach Grunderkrankung und kann unterschiedlich gewichtet werden. Der Gesamtrisikoscore ist dennoch ein weitgehend verlässliches Messinstrument. (330)

Matthes-Martin et al. entwickelten einen explizit pädiatrischen Risikoscore. Ein Alter von über 10 Jahren, ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und ein nicht-MFD-Spender gelten als Risikofaktoren für eine höhere TRM. Der Score ist ebenfalls prädiktiv für das Gesamtüberleben nach HSZT. (331)

Die körperlichen Voraussetzungen des Empfängers haben Einfluss auf dessen Überleben nach HSZT. Bei Kindern unter zehn bis 15 Jahren ist das Gesamtüberleben nach HSZT größer als bei älteren Kindern (332, 333).

Einleitung

Fortgeschrittenes Alter wird auch bei Erwachsenen als negativer Einflussfaktor auf die Prognose angesehen. Dies könnte jedoch auf die höhere Wahrscheinlichkeit für Vorerkrankungen zurückzuführen (334, 335) und somit kein unabhängiger Faktor sein. Insbesondere die Mortalität während der ersten Tage nach HSZT ist bei reduziertem Allgemeinzustand, abgebildet durch einen niedrigen Karnofsky-Index, deutlich erhöht (336). Bei Übergewicht wird ein niedrigeres Gesamtüberleben beschrieben, wohingegen kein einheitlicher Zusammenhang zwischen Untergewicht vor HSZT und dem Gesamtüberleben beobachtet wird (337, 338). Mangelernährung geht mit einer erhöhten Mortalität während der ersten sechs Monate nach HSZT einher (339), allerdings scheinen sowohl Untergewicht als auch Adipositas mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert zu sein (340).

Auch mit der Anzahl der Rezidive der Krebserkrankung und der Anzahl der chronischen Phasen bei CML steigt die Mortalität nach HSZT (341, 342). Der EBMT-Score bezieht diese Einflüsse indirekt über den Zeitraum zwischen Diagnosestellung und HSZT und das Erkrankungsstadium mit ein. Bei über ein Jahr zurückliegender Diagnose wird ein erhöhtes Risiko berechnet, wobei HSZTs in erster Remission ausgeschlossen sind (330). Die Zytogenetik der malignen Zellen hat ebenfalls Auswirkungen auf den therapeutischen Erfolg einer HSZT (343, 344).

Hinsichtlich der Auswahl eines möglichst bestgeeigneten Spenders besteht kein Konsens. In zahlreichen Studien wird eine schlechtere Prognose bei älterem Stammzellspender beschrieben (345–348). Rezvani et al. (349) stellen jedoch keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben fest und beobachten eine geringere Rate akuter GvHD bei HSZT mit älteren Spendern. Lange Zeit galt die HLA-Kompatibilität als unumstrittener Einflussfaktor auf die Mortalität nach allogener HSZT. Neuere Studien beschreiben jedoch ein ähnliches Outcome von HLA-identer und haploidenter HSZT, sofern die aktuellen Therapierichtlinien befolgt werden (350, 351). Ein weiblicher Spender bei männlichem Empfänger steht in Zusammenhang mit erhöhter TRM, erhöhtem Risiko für GvHD und geringerem Gesamtüberleben.

Einleitung

Da jedoch die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bei dieser Konstellation niedriger ist, fällt dieser Nachteil bei fortgeschrittener Erkrankung geringer aus (352).

Der Einfluss der Art der Konditionierungstherapie sowie der Stammzellquelle auf die Mortalität ist abhängig vom Zeitpunkt der Betrachtung nach initialer HSZT. Bei einer weniger intensiven Konditionierung ist die TRM geringer, weshalb eine RIC in der unmittelbaren Zeit nach HSZT überlegen scheint. Jedoch treten nach einer RIC häufiger Rezidive auf und das Gesamtüberleben nach RIC und MAC ist vergleichbar (336, 353). Die Transplantation von Stammzellen aus Peripherblut geht mit einer geringeren Mortalität während des ersten Jahres nach HSZT einher, da ein schnelleres Anwachsen und eine frühere Immunrekonstitution stattfinden. Insbesondere das Risiko für ausgeprägte chronische GvHD ist hingegen bei der Transplantation peripherer Stammzellen höher, weswegen diese ein ähnliches Langzeitüberleben wie die Transplantation von Knochenmark zeigt (322, 336, 354).

Die Einflüsse auf das Gesamtüberleben nach HSZT sind vielfältig, konfundieren teils mit weiteren Faktoren und hängen in manchen Fällen stark von der Dauer der Nachbeobachtung ab. Zusammenfassend können jedoch zusätzlich zur Entität der Grunderkrankung ein schlechter Gesundheitszustand (z. B. aufgrund von Komorbiditäten) und ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach HSZT genannt werden.

1.7 Begründung und Zielsetzung

Die Grundlage der interindividuell sehr unterschiedlichen Serum-IGF-1 Konzentration stellen genetische Variationen dar. Darüber hinaus modulieren sich stetig verändernde exogene und endogene Einflussfaktoren, wie z.B. die Stoffwechsellage, den Serumspiegel des Wachstumsfaktors. Unter katabolen Bedingungen, bedingt durch Anorexie und Mangelernährung, nach großen medizinischen Eingriffen und bei pathologischen Prozessen im Rahmen schwerer Erkrankungen, einschließlich einiger Malignome, liegt ein deutlich geringerer IGF-1-Serumspiegel vor. Auch das Überleben nach HSZT unterliegt zahlreichen Modulatoren. Maßgebliche Bedeutung haben unter anderem das Erkrankungsstadium und der körperliche Zustand vor HSZT. Umstände, welche das Überleben nach HSZT negativ beeinflussen gehen auch mit reduziertem Serum-IGF-1 einher.

Serum-IGF-1 kann folglich Rückschlüsse auf den Umfang der Belastung des Gesamtorganismus durch eine onkologische Erkrankung und der einhergehenden Therapie ermöglichen und das Ausmaß der körperlichen Voraussetzungen für einen positiven Verlauf nach HSZT anzeigen.

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der retrospektiven Untersuchung von Serum-IGF-1 als prognostischen Marker für das Überleben nach HSZT bei onkologischer Erkrankung im Kindesalter. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen IGF-1 und dem Auftreten typischer Komplikationen nach HSZT geprüft.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign

Die im Rahmen dieser Arbeit konzipierte retrospektive, monozentrische Studie wurde unter der Einhaltung der ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki und positivem Votum der Ethik-Kommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt (Projekt-Nummer: 656/2019BO2). Eine aktive Einwilligung der Patienten oder deren Sorgeberechtigter zur Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken wurde nicht eingeholt, da dies zu relevanten Verzerrungen geführt hätte. Die Kontaktaufnahme mit Familien verstorbener Patienten hätte für diese eine starke Belastung dargestellt und eine Nichtteilnahme wäre wahrscheinlicher gewesen als bei Familien von Überlebenden. Zudem hätten Patienten mit länger zurückliegender HSZT vermutlich aufgrund von Umzügen/Ortswechseln postalisch nicht erreicht werden können.

Um den wissenschaftlichen Zweck dieser Studie mit einem prospektiven Ansatz erreichen zu können, wäre ein unverhältnismäßiger Aufwand erforderlich: Die Beteiligung mehrerer onkologischer Zentren, ein Zentrallabor und eine Laufzeit von mehr als 5 Jahren wären vonnöten.

Zur Registrierung der Informationen im Kinderkrebsregister Mainz gaben die Sorgeberechtigten oder die Kinder selbst eine schriftliche Einwilligung. Das Kinderkrebsregister führt eine aktive Langzeitüberwachung durch (355).

Als Datenquelle dienten Patientenakten, welche zwischen Januar 1987 und Dezember 2019 geführt wurden, lokal gespeicherte ärztliche Dokumente der Station für Stammzelltransplantation und Datenbanken der Abteilung für Allgemeinpädiatrie, Onkologie und Hämatologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. IGF-1 und IGFBP-3 wurden nicht aus Arztbriefen, sondern aus dem digitalen Laborprogramm Lauris sowie einer lokalen endokrinologischen Datenbank übernommen, um Übertragungsfehler zu vermeiden.

Ergänzend wurden beim Kinderkrebsregister Mainz Informationen zu allen Patienten, die in den Datenquellen des Universitätsklinikums Tübingen nicht als verstorben dokumentiert waren, angefragt, um zusätzliche Daten bezüglich des letzten Follow-Up oder des Versterbens gewinnen zu können. Die Überlebenszeit aller nicht als verstorben dokumentierter Patienten wurde zum Datum des letzten Kontakts mit dem Universitätsklinikum Tübingen oder zum Datum der letzten Lebendmeldung an das Kinderkrebsregister zensiert. Die Datenerhebung fand von Oktober 2019 bis Februar 2020 pseudonymisiert anhand einer standardisierten Tabelle in Excel 2019 statt.

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen und ausgewerteten Daten werden im Folgenden genannt:

Patientenspezifische Daten:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnose (Indikation zur HSZT)

HSZT:

- Datum der HSZT
- Anzahl der insgesamt erfolgten HSZTs
- Art der Spende (autolog, MFD, MUD, MMFD)
- Stammzellquelle (Peripherblut, Knochenmark, Nabelschnurblut)
- Konditionierung (MAC, RIC)
- GvHD-Prophylaxe (Cyclosporin A, Metotrexat, Thymoglobulin, Muromonab, Mycophenolat mofetil, Tacrolimus)

Laborparameter:

- IGF-1 vor HSZT (vier bis sechs Wochen vor HSZT)
- IGF-1 im Verlauf (ein und zwei Jahre nach HSZT)
- IGFBP-3 vor HSZT

Komplikationen und Verlauf:

- VOD
- Sepsis
- BKV
- BKV-Zystitis
- CMV
- ADV
- HHV6
- EBV
- GvHD
- Mukositis Stadium 3/4
- Invasive Mykose
- TMA
- Datum des letzten Follow-Up
- Ggf. Versterben mit Todesdatum und -ursache

2.2 Studienkollektiv

Insgesamt 587 Kinder und Jugendliche, welche zwischen 1987 und 2014 in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen einer oder mehrerer HSZT unterzogen wurden, bilden das Kollektiv der hier beschriebenen Studie.

Eingeschlossen wurden Patienten, deren Indikation zur HSZT aufgrund einer onkologischen Erkrankung oder eines sekundäres myelodysplastisches Syndrom (MDS) bei Zustand nach neoplastischer Grunderkrankung gestellt wurde. Bei mehrfach transplantierten Patienten wurde die jeweils zuletzt durchgeführte HSZT herangezogen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der HSZT 19 Jahre oder älter waren, sowie Patienten mit nicht-onkologischer Indikation zu HSZT.

2.2.1 Gruppierung des Studienkollektivs

2.2.1.1 Letalität der Grunderkrankung

Bezogen auf die erwartete Letalität der Grunderkrankung, welche die Indikation zur Stammzelltransplantation darstellte, wurde das Gesamtkollektiv in vier Risikogruppen (A-D) unterteilt. Die Unterteilung erfolgte, um das Mortalitätsrisiko der Grunderkrankung als potenziellen Störfaktor ausschließen und eine mögliche Korrelation zwischen IGF-1 und dem Outcome nach HSZT unabhängig untersuchen zu können. Die Zuordnung der Diagnosen zu den Risikogruppen erfolgte auf Basis der Datenlage des EBMT-Handbooks 2019 (356) und Publikationen zur Prognose der jeweiligen Erkrankungen.

Patienten und Methodik

Gruppe A beinhaltet Patienten, deren Diagnose eine erwartete Letalität von bis zu 40 % darstellt. Dieser Gruppe wurden alle Patienten mit den Diagnosen B-Zell akute lymphatische Leukämie (B-ALL) (357), erstes Rezidiv der B-ALL (358), T-Zell akute lymphatische Leukämie (T-ALL) (357), Akute myeloische Leukämie (AML) (359), Chronische myeloische Leukämie (CML) (360), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (361), akute biphänotypische Leukämie (362), Ependymoblastom (363), Grauzonenlymphom (364), Hodgkin-Lymphom (365), rezidivierendes Hodgkin-Lymphom (365), Primitiv neuroektodermaler Tumor (PNET) bis einschließlich WHO Grad 3 (366), Medulloblastom (367), Nephroblastom (368) und sekundäres MDS (369) zugeteilt.

In Gruppe B beträgt die erwartete Letalität 40-60 %. Zu Gruppe B werden Patienten mit den folgenden Diagnosen gezählt: zweites Rezidiv der B-ALL (357), erstes Rezidiv der T-ALL (357), rezidivierendes B-NHL (370), embryonales Rhabdomyosarkom bis einschließlich Stadium 3 (371), atypischer Teratoid/Rhabdoid-Tumor bis einschließlich WHO Grad 3 (372), autolog transplantierte Patienten mit Ewing-Sarkom bis einschließlich Stadium 3 (373), rezidivierendes Ependymoblastom (374), epitheloides Sarkom, rezidivierendes Grauzonenlymphom (364), großzelliges anaplastisches Lymphom (375), Hepatoblastom Stadium 4 (376), PNET WHO Grad 4 (366), juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML) (377), rezidivierendes Medulloblastom (378), Neuroblastom (379), rezidivierendes Nephroblastom (380) und rezidivierendes sekundäres MDS (381).

Die erwartete Letalität der Patientengruppe C liegt anhand der Diagnosen zwischen 60 und 80 %. Beinhaltete Diagnosen sind: Drittes Rezidiv der B-ALL (382), frühes Rezidiv der T-ALL (382), therapierefraktäre ALL (382), erstes Rezidiv der AML (382), AML mit Meningeosis (359), AML bei Zustand nach MDS (381), T-NHL mit Progress (383), alveoläres Rhabdomyosarkom (384), rezidivierendes alveoläres Rhabdomyosarkom (384), embryonales Rhabdomyosarkom Stadium 4 (384), rezidivierendes embryonales Rhabdomyosarkom (384), rezidivierendes embryonales Karzinom, anaplastisches Ependymom WHO Grad 3 (385), Teratoid/Rhabdoid-Tumor WHO Grad 4 (372), autolog transplantierte Patienten mit Ewing-Sarkom Stadium 4 (386), extraossäres Ewing-Sarkom (386), rezidivierendes großzelliges anaplastisches Lymphom (375), Hepatoblastom mit Komponenten eines hepatozellulären Karzinoms Stadium 4 mit Lungenmetastasen (376), rezidivierender PNET (387), rezidivierendes lymphohistiozytisches Lymphom (388), rezidivierendes malignes Phäochromozytom (389), rezidivierendes malignes Steißbeinteratom (390), rezidivierendes Neuroblastom (391), metastasiertes Synovialsarkom (386) und wenig differenziertes Schilddrüsen-Karzinom (392).

Gruppe D beinhaltet Patienten mit Diagnosen, welche eine Letalität von über 80 % erwarten lassen. Hierzu gehören das zweite Rezidiv der AML (382), rezidivierendes metastasiertes alveoläres Rhabdomyosarkom (393), rezidivierendes metastasiertes Ewing-Sarkom (393), Pankreas-Karzinom mit Lebermetastasen (394) und progredientes rezidivierendes Neuroblastom (391).

2.2.1.2 IGF-1-Serumspiegel vor HSZT

Um IGF-1 als Prädiktor untersuchen zu können, wurde das Patientenkollektiv mit IGF-1 vor HSZT (n = 498) in vier Gruppen unterteilt. In Abhängigkeit des SDS des Serumspiegels von IGF-1 vor HSZT entstanden die IGF-1-Quartile 1-4.

Zur Darstellung der Gesamtmortalität und der Frühsterblichkeit (bis zu einem Jahr nach HSZT) bei besonders niedrigem IGF-1 vor HSZT wurde zusätzlich eine Gegenüberstellung der Patienten mit der untersten Dezile des SDS des Serumspiegels von IGF-1 vor HSZT mit den Patienten mit höherem IGF-1 vor HSZT vorgenommen.

2.2.1.3 IGFBP-3-Serumspiegel vor HSZT

Die Patienten, bei denen IGFBP-3 vor HSZT vorlag, wurden analog zu 2.2.1.2 in Abhängigkeit des SDS des IGFBP-3-Serumspiegels Quartilen zugeteilt, um auch IGFBP-3 als Prädiktor eruieren zu können. So entstanden die IGFBP-3 Quartile 1-4.

2.3 Kriterien für HLA-Kompatibilität

Im Fall einer nicht-autologen HSZT wurden die HLA-Antigene HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DQB1 der Stammzellspender und -empfänger typisiert. Ein identisch-verwandter Spender (MFD) ist als Familienmitglied mit Übereinstimmung in 10 von 10 Antigenen definiert. Ein identisch nicht-verwandter Spender (MUD) stimmt in 9 oder 10 von 10 Antigenen mit dem Empfänger überein. Bei mindestens 5 von 10 Übereinstimmungen bezogen auf die typisierten HLA-Antigene wird ein Familienmitglied als haploidenter Spender (MMFD) bezeichnet.

2.4 Kriterien für Transplant-Komplikationen

Die Diagnose einer VOD wurde anhand der modifizierten Seattle-Kriterien gestellt (395, 396). Eine akute GvHD wurde auf Basis der Kriterien von Glucksberg et al. und Harris et al. diagnostiziert und klassifiziert (397, 398). Die Diagnosestellung einer Sepsis bzw. eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) erfolgte basierend auf den Ergebnissen der International Pediatric Sepsis Consensus Conference (399). Die Diagnose Bakteriämie erforderte mindestens eine positive Blutkultur und die Diagnose Virämie einen positiven Nachweis des jeweiligen Virus (BKV, CMV, ADV, HHV-6, EBV) per Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Blut. Eine BKV-Zystitis wurde definiert durch mindestens einen positiven Nachweis von BKV-DNA im Urin und/oder Blut und entsprechender Symptomatik wie Pollakisurie, Hämaturie, verdickter Harnblasenwand und sonographisch nachweisbaren Auffälligkeiten der Nierenstruktur mit beispielsweise verwaschener Mark-Rinden-Differenzierung. Eine invasive Mykose wurde gemäß der Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie als proven (gesichert), probable (wahrscheinlich) oder possible (möglich) eingestuft (400). Anhand der durch die WHO definierten Schweregrade wurde eine Mukositis diagnostiziert und klassifiziert (401). Die Diagnose TMA wurde gestellt, wenn die Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT-CTN) Kriterien erfüllt waren (402).

2.5 Kriterien der Todesursache

Das Versterben von Patienten wurde als TRM definiert, wenn die in Kapitel 1.6 genannten Transplant-Komplikationen oder durch die Konditionierung bedingte Organschäden todesursächlich waren. Im Fall eines Rezidivs oder Progress der Grunderkrankung wurde die Mortalität als durch die Grunderkrankung bedingt definiert. Wenn die Todesursache nicht den oben genannten Kriterien zuzuordnen oder keine sichere Angabe vorhanden war, wurde diese als unbekannt kategorisiert.

2.6 Nachsorgepläne der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Die ambulante Betreuung der pädiatrischen Patienten nach HSZT erfolgt in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen anhand etablierter Nachsorgepläne. Diese sehen nach allogener (inklusive haploidenter) HSZT die Bestimmung der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 ergänzend zur Erhebung vor HSZT (vor Beginn der Konditionierungstherapie) nach ein, zwei, drei, vier, fünf, sieben und zehn Jahren vor. Bei autologer HSZT ist die Bestimmung der Spiegel von IGF-1 und IGFBP-3 nur bis zu ein Jahr nach HSZT im Plan vorgesehen. Allerdings werden die genannten Parameter auch bei diesen Patienten häufig im Verlauf bestimmt.

2.7 Messmethoden des endokrinologischen Labors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

2.7.1 Radioimmunoassay

Ein Radioimmunoassay (RIA) dient dem Nachweis und der quantitativen Bestimmung von Antigenen oder Antikörpern über Antigen-Antikörperreaktion. Dabei wird einer der Reaktionspartner radioaktiv markiert, um dessen Menge messen und daraus Rückschlüsse auf die Konzentration des Analyten ziehen zu können. Verwendete Isotope sind β -Strahler (^3H , ^{14}C , ^{35}S) oder γ -Strahler (^{125}I). Der Testaufbau des klassischen RIA ist kompetitiv: Der Analyt konkurriert mit einer exakt definierten Menge des radioaktiven Tracers um eine limitierte Anzahl an Bindungsstellen. Durch die niedrige Nachweisgrenze der radioaktiven Tracer stellen RIA eine empfindliche Methode zur Bestimmung selbst kleinster Substanzmengen dar (403, 404).

2.7.2 Bestimmung der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3

2.7.2.1 Bestimmung des IGF-1-Serumspiegels

Der quantitative Nachweis von IGF-1 erfolgt mithilfe eines spezifischen, kompetitiven RIA. Als Probe dienen humanes Serum oder Plasma, Vollblut oder EDTA-Blut. Grundlegende Voraussetzung für eine verlässliche quantitative Bestimmung ist, dass IGF in seine freie Form überführt wird (405). Dies geschieht durch Verdünnung mit einem sauren Puffer. Durch Zusatz eines Überschusses an IGF-2 wird eine Absättigung der Bindungsproteine erreicht, sodass IGF-1 keine erneute Bindung eingehen kann (406). Das weitere Vorgehen entspricht den unter 2.7.1 beschriebenen Assays. Der freigesetzte IGF-1 verdrängt einen IGF-1-Tracer, welcher über die Kopplung zweier Antikörper gefällt wird. Über die Radioaktivität des zweiten Antikörpers im Präzipitat kann auf die IGF-1-Konzentration geschlossen werden. Diese wird in der Einheit ng/ml angegeben. Die Komponenten des RIA werden im Hormonlabor der Kinderklinik zusammengestellt. (406) Die Varianz des Assays (Inter/Intra) wird mit 8,9/7,0 % angegeben (407).

2.7.2.2 Bestimmung des IGFBP-3-Serumspiegels

Auch die Bestimmung des IGFBP-3-Serumspiegels wird basierend auf einem spezifischen, kompetitiven RIA, welcher unter 2.7.1 beschrieben ist, durchgeführt. Mögliche Probenarten sind wie bei der Bestimmung von IGF-1 humanes Serum, Plasma, Vollblut oder EDTA-Blut. Die Probe wird mit einem radioaktiv markierten IGFBP-3-Tracer und einem IGFBP-3-spezifischen polyklonalen Antikörper inkubiert. Durch Konkurrenz mit IGFBP-3 wird der Tracer verdrängt und im nächsten Schritt mittels zweier Antikörper gefällt. Das Maß der vorhandenen Konzentration an IGFBP-3 ergibt sich aus der gemessenen Radioaktivität des Tracers im Präzipitat. Die Angabe erfolgt in ng/ml (408). Die Assay-Varianz (Inter/Intra) beträgt 10,0/6,0 % (407).

2.7.3 Referenzwerte

Alle Messergebnisse wurden anhand ihres SDS auf Basis der aktuellen Referenzwerte des Hormonlabors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen für die Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 bewertet. Tabelle 1 stellt die altersspezifischen Referenzwerte dar.

Tabelle 1: Referenzwerte für IGF-1 und IGFBP-3.

m = Mittelwert der altersentsprechenden Referenzwerte (ng/ml), SD = Standardabweichung der altersentsprechenden Referenzwerte. Für die Altersklassen bis 20 Jahre erfolgte bei der Berechnung der Standard Deviation Scores (SDS) eine Logarithmierung der Referenzwerte für den Mittelwert und die SD (siehe 2.8.1).

| IGF-1 | | | IGFBP-3 | | |
|------------------|----------|-----------|------------------|----------|-----------|
| Alter (J) | m | SD | Alter (J) | m | SD |
| 0 - 2 | 66 | 1,57 | 0,5 - 1 | 1703 | 1,28 |
| | | | 1 - 2 | 1880 | 1,28 |
| 2 - 4 | 87 | 1,57 | 2 - 3 | 2150 | 1,21 |
| | | | 3 - 4 | 2450 | 1,21 |
| 4 - 6 | 108 | 1,46 | 4 - 5 | 2849 | 1,23 |
| | | | 5 - 6 | 3250 | 1,25 |
| 6 - 7 | 133 | 1,31 | 6 - 7 | 3450 | 1,26 |
| 7 - 8 | 144 | 1,32 | 7 - 8 | 3644 | 1,28 |
| 8 - 9 | 173 | 1,37 | 8 - 9 | 3821 | 1,29 |
| 9 - 10 | 209 | 1,42 | 9 - 10 | 3944 | 1,3 |
| 10 - 11 | 231 | 1,45 | 10 - 11 | 4056 | 1,31 |
| 11 - 12 | 256 | 1,47 | 11 - 12 | 4152 | 1,31 |
| 12 - 13 | 274 | 1,47 | 12 - 13 | 4209 | 1,32 |
| 13 - 14 | 286 | 1,45 | 13 - 14 | 4230 | 1,31 |
| 14 - 15 | 292 | 1,43 | 14 - 15 | 4221 | 1,31 |
| 15 - 16 | 293 | 1,4 | 15 - 16 | 4189 | 1,3 |
| 16 - 17 | 289 | 1,36 | 16 - 17 | 4125 | 1,3 |
| 17 - 18 | 279 | 1,34 | 17 - 18 | 4045 | 1,29 |
| 18 - 19 | 270 | 1,3 | 18 - 19 | 3952 | 1,27 |
| 19 - 20 | 256 | 1,29 | 19 - 20 | 3870 | 1,26 |
| 20 - 22,5 | 201 | 60 | 20 - 22,5 | 3810 | 790 |
| 22,5 - 27,5 | 189 | 57 | 22,5 - 27,5 | 3670 | 740 |
| 27,5 - 32,5 | 174 | 49 | 27,5 - 32,5 | 3595 | 720 |
| 32,5 - 37,5 | 158 | 42 | 32,5 - 37,5 | 3520 | 700 |
| 37,5 - 42,5 | 145 | 36 | 37,5 - 42,5 | 3458 | 682 |
| 42,5 - 47,5 | 134 | 33 | 42,5 - 47,5 | 3400 | 663 |
| 47,5-52,5 | 125 | 30 | 47,5 - 52,5 | 3335 | 645 |

2.8 Statistische Analyse

2.8.1 Analyse der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3

Die Berechnung des Standard Deviation Score (SDS) für IGF-1 und IGFBP-3 erfolgte jeweils mit nachstehender Formel:

$$SDS = \frac{a-m}{SD}$$

Hierbei steht die *Variable a* für die Konzentration des jeweiligen Parameters im Serum, gemessen in ng/ml und die *Variable m* für den altersentsprechenden Mittelwert der aktuellen Referenzwerte des Hormonlabors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen (siehe 2.7.3). *SD* stellt die Standardabweichung der jeweiligen altersentsprechenden Referenzwerte dar.

Für die Altersklassen bis 20 Jahre wurde eine Logarithmierung der Messwerte vorgenommen, um bei einer schiefen Verteilung der Referenzwerte eine Annäherung an die Normalverteilung zu gewährleisten. Dies bedeutet, dass für die *Variable a* der natürliche Logarithmus $\ln(a)$, für die *Variable m* die logarithmierten Mittelwerte und für *SD* der natürliche Logarithmus der altersentsprechenden Standardabweichung eingesetzt wurde.

Bei der Berechnung des SDS für IGF-1 und IGFBP-3 bei Patienten über 20 Jahren erfolgte aufgrund der annähernden Normalverteilung der Referenzwerte keine Logarithmierung.

Durch die Berechnung des SDS wird eine Vergleichbarkeit der gemessenen Parameter ohne Einschränkung durch altersabhängige Referenzwerte ermöglicht. So konnten die Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 als Vielfaches der Standardabweichung zueinander in Relation gesetzt und Gruppierungen vorgenommen werden.

2.8.2 Zensierte Überlebenszeit nach Kaplan-Meier und Log-rank Test

IGF-1 als Prädiktor für das Überleben nach HSZT wurde anhand der zensierten Überlebenszeit nach Kaplan-Meier dargestellt. Die zensierte Überlebenszeit nach Kaplan-Meier wurde auch für alle weiteren Parameter, bei welchen die Dauer bis zum Eintreten des Zielereignis von Interesse war, geschätzt. Dabei wird für jeden Zeitpunkt nach HSZT berechnet und visualisiert, wie viele Patienten anteilig noch unter dem Risiko des Eintritts des Zielereignis, zum Beispiel des Versterbens, stehen. Dies ermöglicht die Darstellung einer Überlebenszeitkurve, auch wenn das zu erwartende Ereignis nicht bei allen Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums eintritt oder einige Patienten ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr unter Beobachtung stehen.

Der Vergleich der zensierten Überlebenszeit mehrerer Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde mit dem Log-rank-Test durchgeführt. Dieser vergleicht die tatsächlich eingetretenen Zielereignisse mit den bei zufälliger Reihenfolge erwarteten Zielereignissen der Gruppen. Im Fall eines signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen kommt es zu einer Abweichung der tatsächlich eingetretenen von den erwarteten Zielereignissen. Der Log-rank-Test gewichtet alle Ereigniszeitpunkte gleich stark. Für die Untersuchung der Frühmortalität bis zu einem Jahr nach HSZT wurde der generalisierte Wilcoxon-Test verwendet, welcher die frühen Ereignisse stärker in die Teststatistik eingehen lässt. (409)

Die geschätzten Überlebensraten zu gegebenen Nachbeobachtungszeiten wurden mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) unter Verwendung einer Normal-Approximation angegeben.

Das mediane Follow-Up wurde ebenso mittels Kaplan-Meier-Schätzer kalkuliert. Hierbei wurde die Indikatorvariable umgekehrt, sodass Patienten, welche aufgrund ihres Versterbens nicht weiter nachbeobachtet werden konnten, als zensiert in die Berechnung gingen.

2.8.3 Weitere statistische Testverfahren

Die Patientencharakteristika wurden für kategoriale Daten als Anzahl der Probanden in der jeweiligen Kategorie mit den Prozentsätzen und für kontinuierliche, nicht-normalverteilte Daten mit dem Median und der Range dargestellt.

Zum Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Patientengruppen mit und ohne IGF-1-Messung vor HSZT wurden folgende Tests durchgeführt: Der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde unter der Voraussetzung nominaler Merkmale angewandt. Da dieser bei niedrigen Fallzahlen ($n \leq 40$) oder bei in Abhängigkeit von der Tafelgröße zu kleinen Erwartungswerten ungenaue Resultate ergibt, wurde in diesen Fällen der exakte Test nach Fisher verwendet. Für den Vergleich in Bezug auf verhältnisskalierte, nicht normalverteilte Parameter wurde der Wilcoxon-Rangsummentest mit zwei Stichproben angewandt.

Um zu beurteilen, ob es Assoziationen zwischen Transplant-Komplikationen und dem SDS von IGF-1-vor HSZT gab, wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test beziehungsweise bei kleinen Stichproben der exakte Fisher-Freeman-Halton-Test durchgeführt.

Mittels Korrelationsanalyse nach Pearson wurde bei annähernd normalverteilten Parametern ein möglicher Zusammenhang zwischen dem SDS von IGF-1 vor HSZT und dem SDS von IGF-1 im Verlauf nach HSZT überprüft und quantifiziert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Herr Dr. Gunnar Blumenstock aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen unter Verwendung der Statistik-Software JMP® 15.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) Der Fisher-Freeman-Halton Test wurde mit IBM® SPSS® 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt, da dieser von JMP® nicht angeboten wurde. Als signifikant angesehen wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Eigenschaften des Studienkollektivs.

Insgesamt wurden 587 pädiatrische Patienten im Zeitraum von 1987 bis 2014 aufgrund einer onkologischen Erkrankung einmal oder mehrfach einer HSZT in der Universitätsklinik Tübingen unterzogen. Das mittlere Alter bei HSZT betrug 8,97 Jahre (Median 8,66 Jahre, Range 0,45 bis 18,99 Jahre). 61 % (n = 360) der Kinder- und Jugendlichen waren männlich, 39 % (n = 226) weiblich. Solide Tumore waren mit 36 % (n = 209) und ALL mit 33 % (n = 196) die häufigsten Diagnosen mit Indikation zur HSZT. 30 % (n = 176) der Kinder und Jugendlichen wurden einer autologen Transplantation unterzogen, 17 % (n = 101) hatten einen identisch verwandten Spender (MFD), 20 % (n = 118) einen identisch nicht-verwandten Spender (MUD) und 32 % (n = 190) einen haploidenten Spender (MMFD). Bei 27 % (n = 156) diente Knochenmark (KM), bei 70 % (n = 409) Peripherblut (PB) als Stammzellquelle. 92 % (n = 539) der Patienten wurden vor Stammzelltransplantation einer Melphalan-, Treosulfan-, Busulfan- oder TBI-basierten MAC unterzogen. Lediglich 8 % (n = 48) erhielten eine RIC mit Fludarabin und Thiotepa oder Fludarabin und Cyclophosphamid. Bei 87 % (n = 512) der Patienten war die herangezogene HSZT die erste Stammzelltransplantation, bei 10 % (n = 57) die zweite und bei 2 % (n = 10) die dritte. Bei 1 % (n = 8) der Patienten ist die Anzahl erfolgter HSZTs nicht sicher bekannt. Zu 498 Patienten lag IGF-1 vor HSZT vor.

Ergebnisse

Tabelle 2: Patientencharakteristik.

GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, MFD = identisch verwandter Spender, MMFD = haploidenter Spender, MUD = identisch nicht-verwandter Spender, PNET = Primitiv neuroektodermaler Tumor. * In einem Fall fehlend. † In zwei Fällen fehlend. ‡ In 19 Fällen fehlend. Δ Busulfan, Treosulfan, Melphalan oder Ganzkörperbestrahlung. # Fludarabin und Thiotepa/Fludarabin und Cyclophosphamid. § Anteil der allogenen HSZTs. || In acht Fällen fehlend.

| Merkmal | | Mit IGF-1 vor HSZT | Alle HSZT Patienten |
|--|-----------------------------------|--------------------|---------------------|
| Anzahl, n [%] | | 498 | 587 |
| Medianes Alter bei HSZT, Jahre [Range] | | 8.77 [0,53-18,99] | 8.66 [0,45-18,99] |
| Geschlecht, n [%] * | Männlich | 299 [60,0] | 360 [61,3] |
| | Weiblich | 198 [39,8] | 226 [38,5] |
| Diagnose bei HSZT, n [%] | Akute lymphatische Leukämie (ALL) | 73 [14,7] | 82 [14,0] |
| | ALL Rezidiv | 99 [19,9] | 114 [19,4] |
| | Akute myeloische Leukämie (AML) | 49 [9,8] | 59 [10,1] |
| | AML Rezidiv | 39 [7,8] | 42 [7,2] |
| | Chronisch myeloische Leukämie | 23 [4,6] | 28 [4,8] |
| | Juvenile myelomonozytäre Leukämie | 12 [2,4] | 14 [2,4] |
| | Biphänotypische Leukämie | 4 [8,0] | 5 [0,9] |
| | Neuroblastom | 94 [18,9] | 109 [18,6] |
| | Medulloblastom | 13 [2,6] | 14 [2,4] |
| | Ewing Sarkom | 12 [2,4] | 12 [2,0] |
| | Rhabdomyosarcom | 11 [2,2] | 11 [1,9] |
| | Nephroblastom | 9 [1,8] | 10 [1,7] |
| | PNET | 9 [1,8] | 10 [1,7] |
| | Andere solide Tumore | 24 [4,8] | 43 [7,3] |
| | Sekundäres MDS | 5 [1,0] | 5 [0,9] |
| | Hodgkin Lymphom | 6 [1,2] | 8 [1,4] |
| | Non-Hodgkin Lymphom | 16 [3,2] | 21 [3,6] |
| Art der Spende, n [%] † | Autolog | 137 [27,5] | 176 [30,0] |
| | MFD | 90 [18,1] | 101 [17,2] |
| | MUD | 108 [21,7] | 118 [20,1] |
| | MMFD | 162 [32,5] | 190 [32,4] |
| Stammzellquelle, n [%] ‡ | Knochenmark | 134 [26,9] | 156 [26,6] |
| | Peripherblut | 350 [70,3] | 409 [69,7] |
| | Knochenmark und Peripherblut | 1 [0,2] | 1 [0,2] |
| | Nabelschnurblut | 1 [0,2] | 2 [0,3] |
| Konditionierung, n [%] | Myeloablativ Δ | 457 [91,8] | 539 [91,8] |
| | Dosisreduziert # | 41 [8,2] | 48 [8,2] |
| GVHD Prophylaxe, n [%] § | Cyclosporin A | 76 [21,1] | 79 [19,2] |
| | Cyclosporin A und Metotrexat | 101 [28,0] | 120 [29,2] |
| | Thymoglobulin | 41 [11,4] | 44 [10,7] |
| | Muromonab | 76 [21,1] | 89 [21,7] |
| | Mycophenolat mofetil | 121 [33,5] | 140 [34,1] |
| Anzahl der HSZTs, n [%] | Eine | 442 [88,8] | 512 [87,2] |
| | Zwei | 48 [9,6] | 57 [9,7] |
| | Drei | 8 [1,6] | 10 [1,7] |

Ergebnisse

3.2 Studienkohorte

400 Patienten waren in den Datenquellen des Universitätsklinikums Tübingen nicht als verstorben dokumentiert, weswegen Informationen zu deren Vitalstatus beim Kinderkrebsregister Mainz angefordert wurden. 355 dieser Patienten waren im Kinderkrebsregister registriert. Zu diesen Patienten konnte, falls verstorben, das Sterbedatum oder, wenn vorhanden, ein späteres Datum des letzten Follow-Up gewonnen werden. Abbildung 3 veranschaulicht die Entstehung der Studienkohorte.

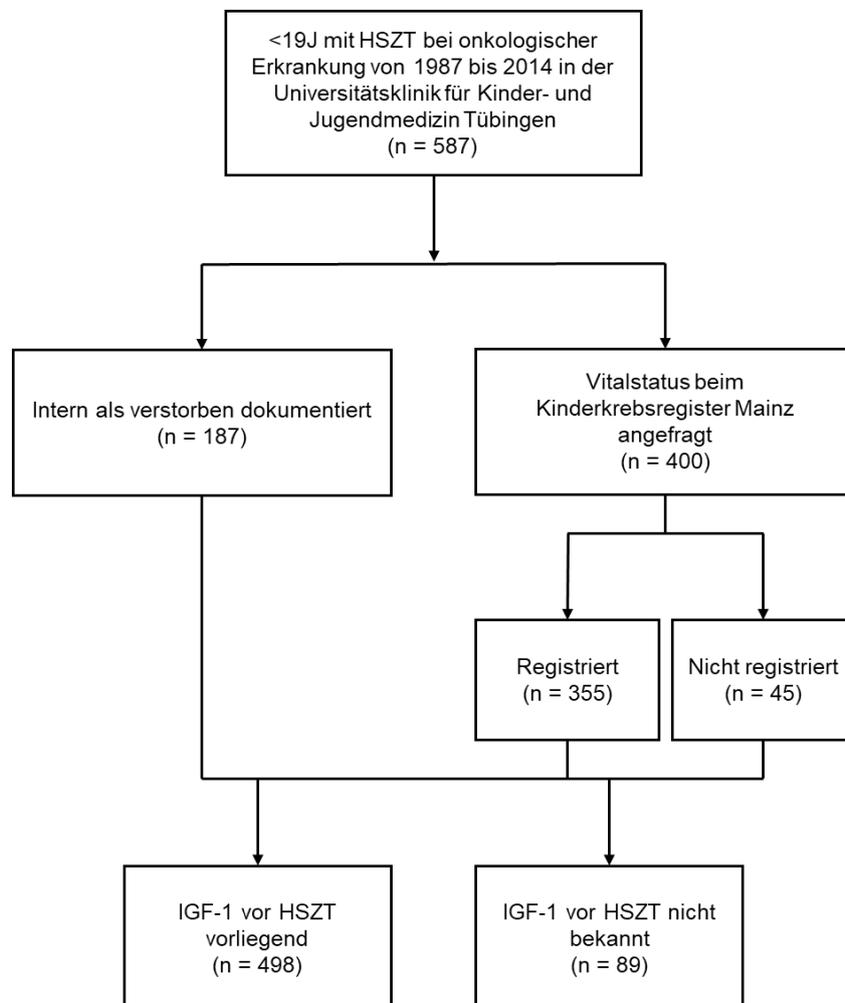


Abbildung 3: Studienkohorte.

Dargestellt ist die Zusammensetzung der Studienkohorte bezüglich der Informationen zum Follow-Up und Vorliegen von IGF-1 vor HSZT.

Ergebnisse

Vom Zeitpunkt der HSZT an betrug das mediane Follow-Up der Gesamtkohorte 13 Jahre (95 % KI: 11-14 Jahre) mit einer Range von 0 Monaten bis 32 Jahren. Drei, fünf und zehn Jahre nach HSZT war der Vitalstatus bei 96, 94 und 83 % der Patienten noch bekannt.

3.3 IGF-1 und IGFBP-3 vor HSZT

3.3.1 IGF-1 vor HSZT

Die Verteilung der SDS von IGF-1 vor HSZT (n = 498) wird durch Abbildung 4 visualisiert. Der Median betrug -1,49 mit einer Range von -7,41 bis 2,5. Der Mittelwert lag bei -1,67 mit einer Standardabweichung von 1,54. Vor HSZT lagen somit die IGF-1-Serumspiegel der Patientenkohorte unter den altersentsprechenden Referenzwerten.

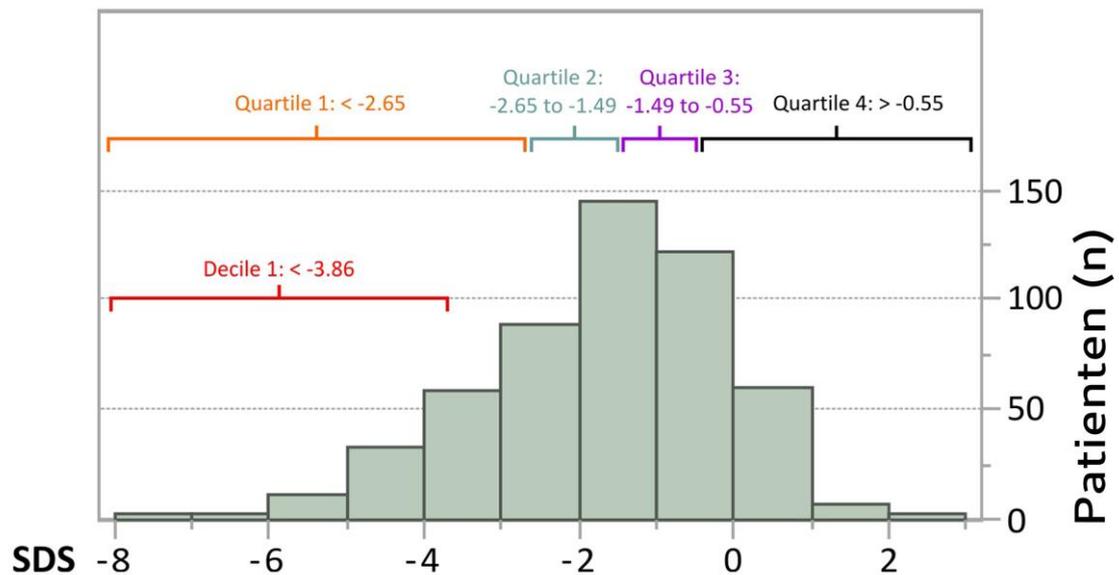


Abbildung 4: Standard Deviation Scores (SDS) von IGF-1 vor HSZT.

Die Balken stellen die Verteilung der IGF-1 SDS vor HSZT dar. Durch die geschweiften Klammern wird die Range der IGF-1 Quartile und Dezile angegeben.

Ergebnisse

In den Risikogruppen A, B, C und D betrug der mittlere SDS von IGF-1 vor HSZT -1,46 (SD: 1,43), -1,94 (SD: 1,71), -1,89 (SD: 1,50) und -1,28 (SD: 1,33).

3.3.2 IGF-1 Quartile

Die Patientengruppe mit IGF-1 vor HSZT wurde nach Höhe der IGF1-Konzentration in vier gleichgroße Gruppen unterteilt. Daraus ergaben sich die IGF-1 Quartile 1-4, welche Tabelle 4 zu entnehmen sind.

Tabelle 3: Standard Deviation Scores (SDS) der IGF-1 Quartile 1-4.

| | IGF-1 Quartil 1 | IGF-1 Quartil 2 | IGF-1 Quartil 3 | IGF-1 Quartil 4 |
|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| IGF-1 SDS | < -2,65 | -2,65 bis -1,49 | -1,49 bis -0,55 | > -0,55 |

3.3.3 IGF-1 Dezile

Die Berechnung der unteren Dezile des SDS von IGF-1 vor HSZT ergab -3,86. Patienten mit einem SDS von IGF-1 vor HSZT < -3,86 wurden Patienten mit einem SDS von IGF-1 vor HSZT \geq -3,86 gegenübergestellt, um die Patienten mit sehr niedrigen, hoch pathologischen IGF-1-Serumkonzentrationen getrennt betrachten zu können.

3.3.4 Korrelation von IGF-1 vor HSZT mit IGF-1 im Verlauf

Die Korrelation des SDS von IGF-1 vor HSZT (n = 498) mit dem SDS von IGF-1 ein (n = 126) und zwei (n = 140) Jahre nach HSZT wird durch Abbildung 5 dargestellt.

Die SDS von IGF-1 vor HSZT und ein Jahr nach HSZT zeigten einen sehr schwach positiven Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,07$. Die Korrelation des SDS von IGF-1 vor HSZT mit dem SDS von IGF-1 zwei Jahre nach HSZT war mit $r = 0,43$ moderat.

Ergebnisse

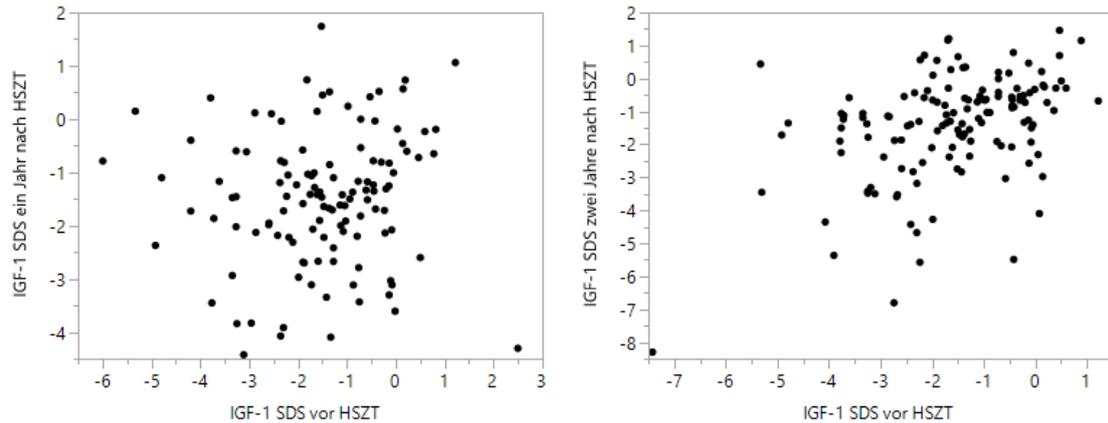


Abbildung 5: Korrelation von IGF-1 vor HSZT mit IGF-1 im Verlauf.

Dargestellt wird die Korrelation der IGF-1 Standard Deviation Scores (SDS) vor HSZT (n=498) mit der IGF-1 SDS ein (n = 126) und zwei (n = 140) Jahre nach HSZT. Jeder Punkt entspricht einem Messwert.

Tabelle 3 enthält den medianen und mittleren SDS von IGF-1 vor HSZT sowie zwei und drei Jahre nach HSZT. Ein Jahr nach HSZT war der mittlere SDS von IGF-1 um 0,15 SDS gestiegen. Zwei Jahre nach HSZT war dieser 0,28 SDS größer als vor HSZT.

Tabelle 4: Standard Deviation Scores (SDS) von IGF-1 vor HSZT sowie ein und zwei Jahre nach HSZT.

| IGF-1 SDS | Median | Range | Mittelwert | Standardabweichung |
|----------------------|--------|----------------|------------|--------------------|
| Vor HSZT | -1,49 | -7,41 bis 2,5 | -1,67 | 1,54 |
| Ein Jahr nach HSZT | -1,43 | -4,52 bis 1,74 | -1,52 | 1,26 |
| Zwei Jahre nach HSZT | -1,11 | -8,3 bis 1,46 | -1,39 | 1,57 |

Ergebnisse

3.3.5 IGFBP-3 vor HSZT

Abbildung 6 stellt die Verteilung der SDS von IGFBP-3 vor HSZT (n = 485) dar. Der Median lag bei -1,03 mit einer Range von -7,15 bis 3,07. Der Mittelwert betrug -1,22 und die Standardabweichung 1,45. Somit waren auch die Serumspiegel von IGFBP-3 vor HSZT der Patientenkohorte niedriger als die altersentsprechenden Referenzwerte.

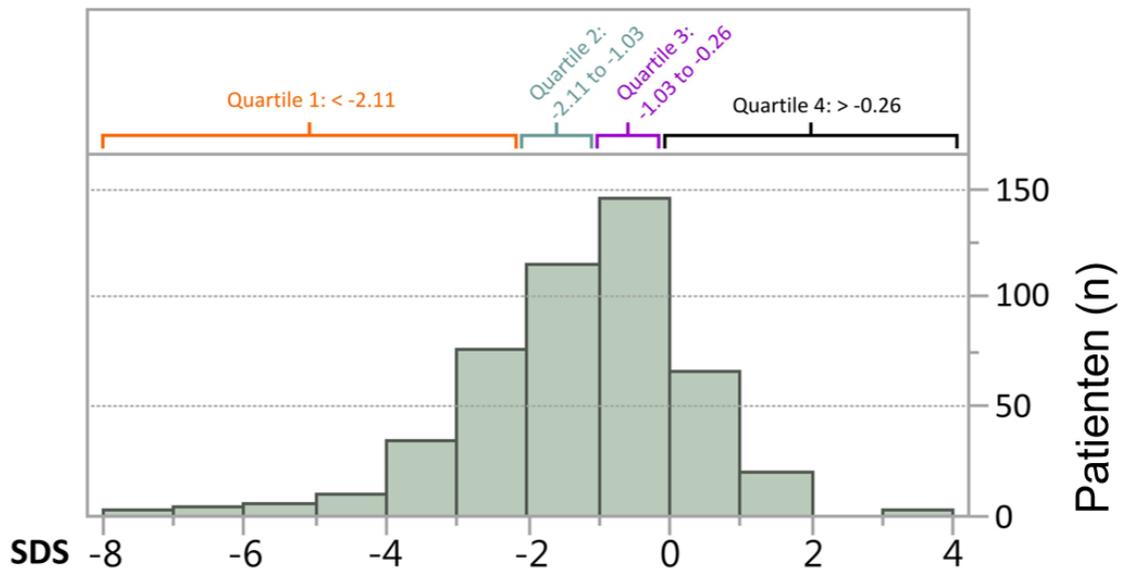


Abbildung 6: Standard Deviation Scores (SDS) von IGFBP-3 vor HSZT.

Die Balken stellen die Verteilung der IGFBP-3 SDS vor HSZT dar. Durch die geschweiften Klammern wird die Range der IGFBP-3 Quartile angegeben.

3.3.6 IGFBP-3 Quartile

Die analoge Unterteilung der Patienten mit IGFBP-3 vor HSZT ergab die IGFBP-3 Quartile 1-4 welche Tabelle 5 zu entnehmen sind.

Tabelle 5: Standard Deviation Scores (SDS) der IGFBP-3 Quartile 1-4.

| | IGFBP-3 Quartil 1 | IGFBP-3 Quartil 2 | IGFBP-3 Quartil 3 | IGFBP-3 Quartil 4 |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| IGFBP-3 SDS | < -2,11 | -2,11 bis -1,03 | -1,03 bis -0,26 | > -0,26 |

3.4 Überlebenszeitanalysen

3.4.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtüberleben aller Patienten nach HSZT (n=587) wird durch Abbildung 7 veranschaulicht. Zum Ende des Beobachtungszeitraums waren 54,5 % (n = 320) der Patienten verstorben. Im Gesamtkollektiv betrug die mediane Überlebenszeit 31 Monate (0-388 Monate). Die Ein-, Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensrate lag bei 63 % (95 % KI: 59-67 %), 53 % (95 % KI: 49-57 %) und 47 % (95 % KI: 43-51 %).

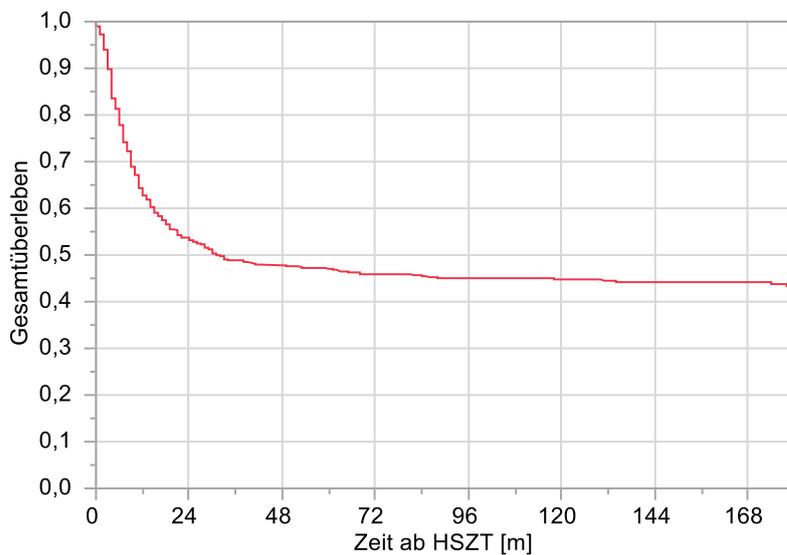


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, Gesamtkollektiv.

m = Monate.

3.4.2 Vergleich der Risikogruppen

Die Unterteilung des Patientenkollektivs anhand der erwarteten Letalität der Grunderkrankung (siehe 2.2.1.1) ergab die Risikogruppen A (n = 276), B (n = 160), C (n = 121) und D (n = 24). Der Anteil als verstorben erfasster Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung stieg von Risikogruppe A-D mit 47, 51, 68 und 92 % kontinuierlich an. Abbildung 8 visualisiert die Kaplan-Meier-Schätzer.

Die mediane Überlebenszeit der Risikogruppen A-D betrug 197, 68, 15 und 7 Monate. Die Überlebenszeitkurven der Risikogruppen A-D waren mit sinkendem kumulativem Überleben signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

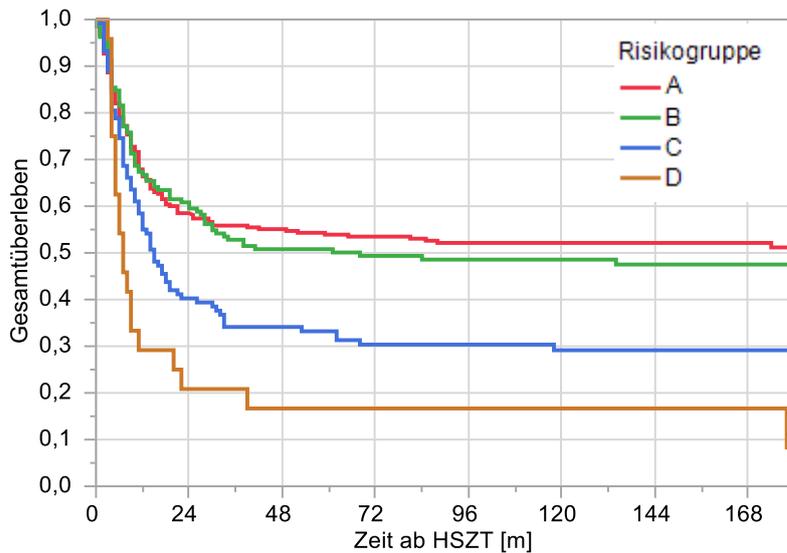


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Risikogruppe.

m = Monate.

3.4.3 Vergleich nach Art der Spende

Die Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben fielen bei Aufschlüsselung der HSZTs nach Art der Spende signifikant unterschiedlich aus ($p < 0,0001$), Abbildung 9. Der Anteil als verstorben erfasster Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug bei autologer HSZT 56, bei MFD 41, bei MUD 48 und bei MMFD 64 %. Aus den Überlebenszeitanalysen zu den IGF-1 Quartilen und Dezilen, zur TRM und der Mortalität aufgrund von Rezidiv oder Progress resultierten keine signifikanten Unterschiede.

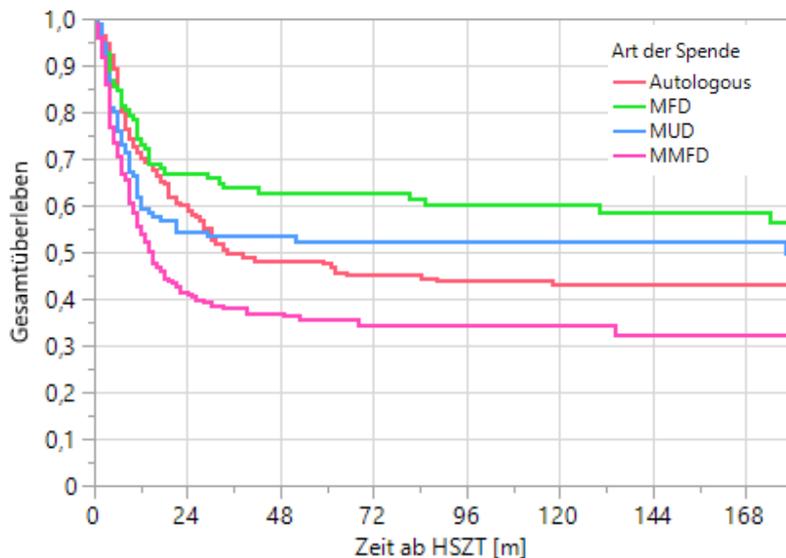


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Art der Spende.

m = Monate.

3.4.4 Vergleich der IGF-1 Quartile

Für die IGF-1 Quartile 1-4 lag die mediane Überlebenszeit bei 31, 134, 33 und 68 Monaten. Die Überlebenszeitkurven der IGF-1 Quartile unterschieden sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,654$), Abbildung 10. Auch bei getrennter Betrachtung der Risikogruppen A-D konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Schätzern der IGF-1 Quartile festgestellt werden ($p = 0,499$; $p = 0,750$; $p = 0,931$; $p = 0,241$), Abbildung 11.

Ergebnisse

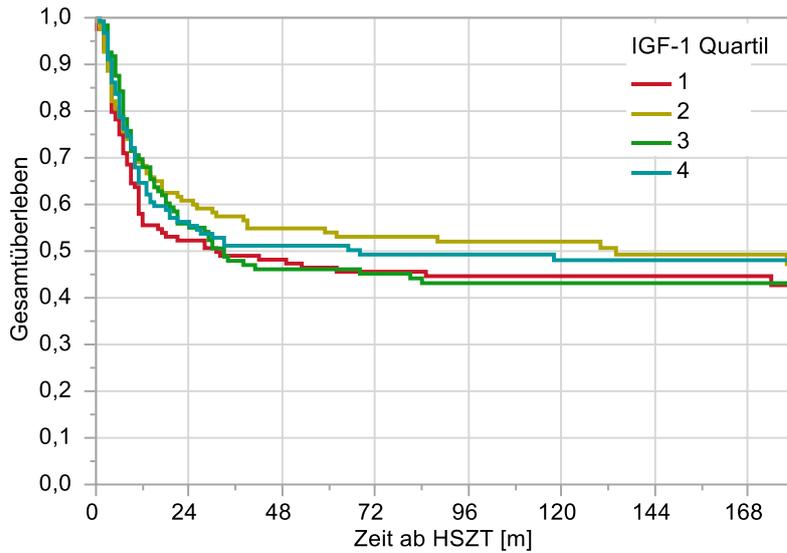


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.

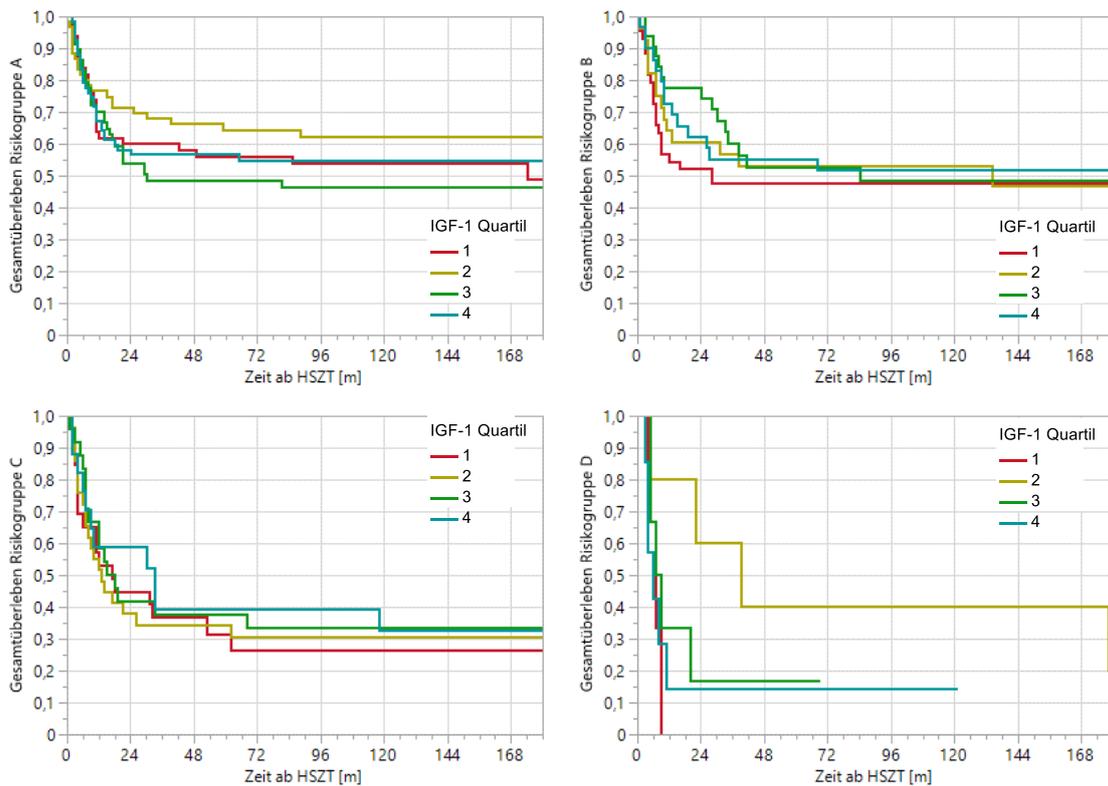


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGF-1 Quartil, Gruppe A-D.

m = Monate.

Ergebnisse

Bei isolierter Untersuchung der Frühsterblichkeit (bis zu einem Jahr nach HSZT) und der Spätsterblichkeit (ab einem Jahr nach HSZT) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den IGF-1 Quartilen festgestellt werden ($p = 0,646$; $p = 0,243$), Abbildung 12 und Abbildung 13.

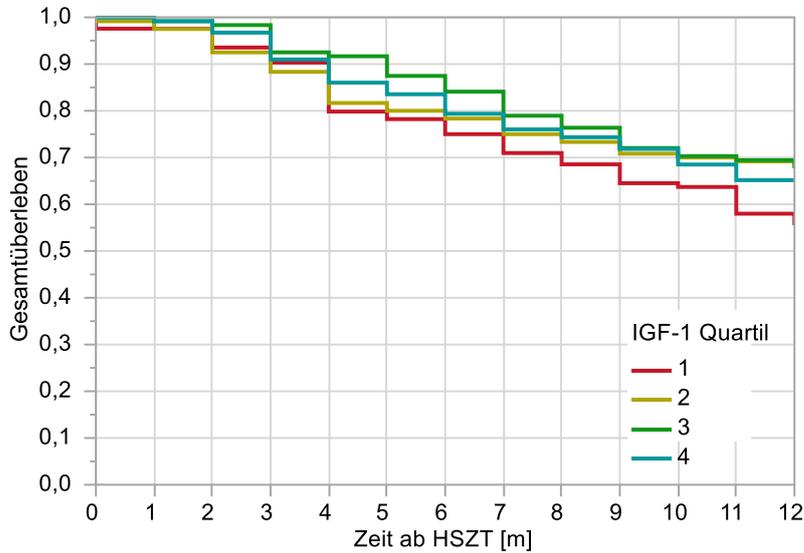


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Schätzer für die Frühsterblichkeit bis zu einem Jahr nach HSZT, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.

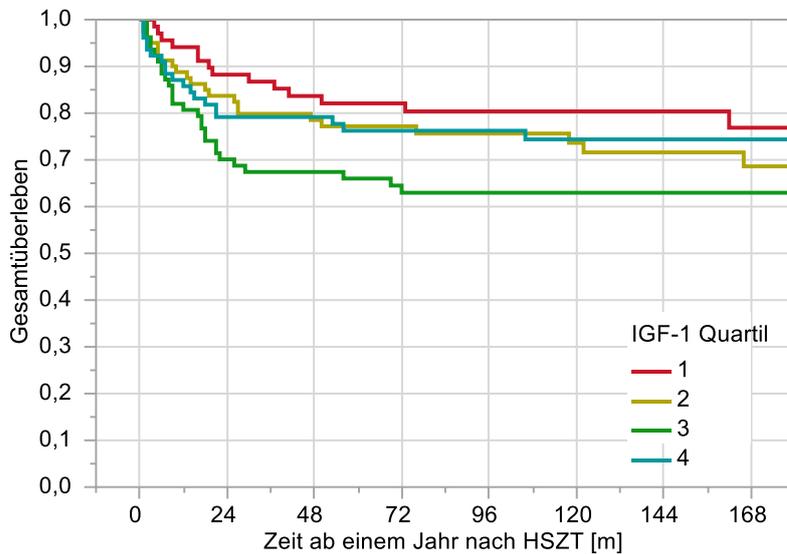


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Schätzer für die Spätsterblichkeit ab einem Jahr nach HSZT, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.

Ergebnisse

Die TRM sank signifikant von Quartil 1-4 ($p = 0,027$) (Abbildung 14). Die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung unterschied sich nicht signifikant zwischen den IGF-1 Quartilen ($p = 0,601$) (Abbildung 15).

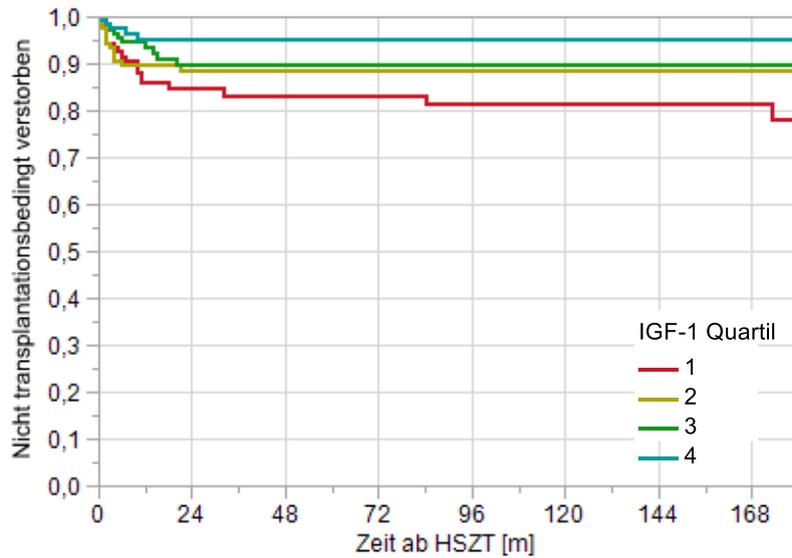


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Schätzer für die transplantationsbedingte Mortalität, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.

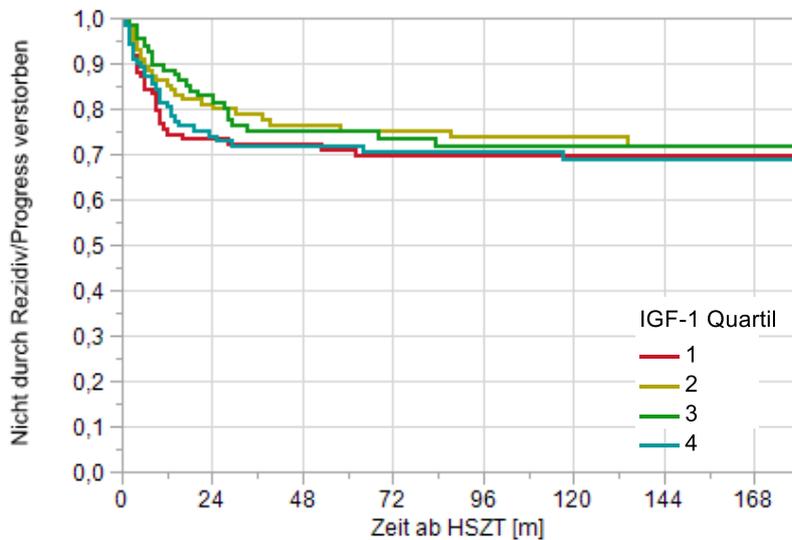


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Schätzer für die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.

3.4.5 Vergleich der IGF-1 Dezile

Die Patienten der unteren IGF-1 Dezile ($n = 51$) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten, verglichen mit einer medianen Überlebenszeit von 68 Monaten der Patienten mit einem SDS von IGF-1 vor HSZT oberhalb der ersten Dezile ($n = 447$), auf. Die Überlebenszeitkurve der unteren IGF-1 Dezile unterschied sich signifikant von der Überlebenszeitkurve bei höherem IGF-1 ($p = 0,042$), Abbildung 16. Bei Beendigung der Datenerhebung waren 65 % der Patienten der IGF-1 Dezile 1 und 51 % der Patienten der IGF-1 Dezilen 2-10 als verstorben dokumentiert.

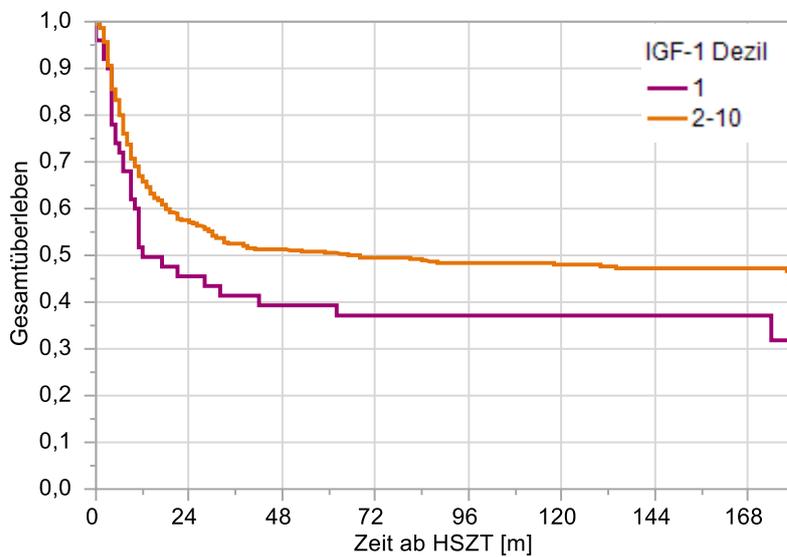


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGF-1 Dezil.

m = Monate.

Ergebnisse

Die Frühsterblichkeit (bis zu einem Jahr nach HSZT) der Patienten der unteren IGF-1 Dezile unterschied sich nicht signifikant zu derjenigen der Patienten höherer Dezilen ($p = 0,064$; $p = 0,570$), Abbildung 17.

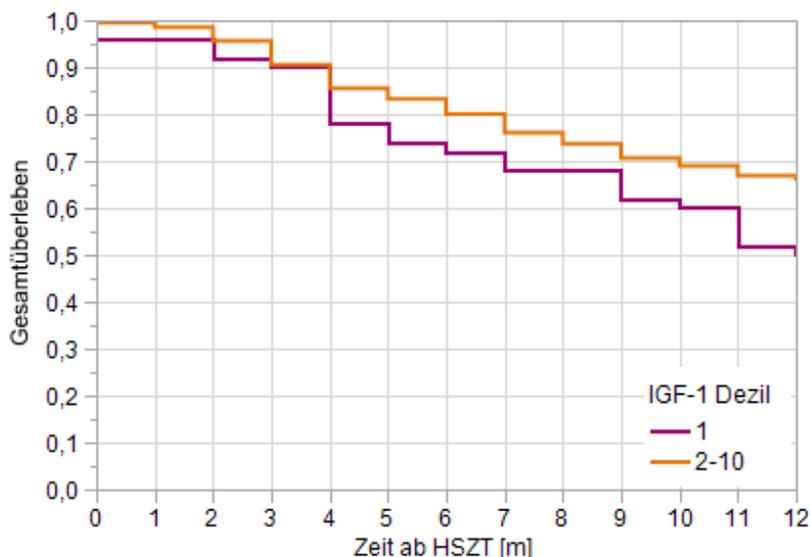


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzer für die Frühsterblichkeit bis zu einem Jahr nach HSZT, stratifiziert nach IGF-1 Dezil.

m = Monate.

3.4.6 Vergleich der IGFBP-3 Quartile

Die mediane Überlebenszeit der IGFBP-3 Quartile 1-4 lag bei 33, 42, 59 und 88 Monaten. Zwischen den IGFBP-3 Quartilen konnte weder bei Einschluss aller Patienten ($p = 0,758$) (Abbildung 18), noch bei getrennter Betrachtung der Risikogruppen A-D ($p = 0,852$; $p = 0,497$; $p = 0,605$; $p = 0,115$) (Abbildung 19) ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeitkurven festgestellt werden.

Ergebnisse

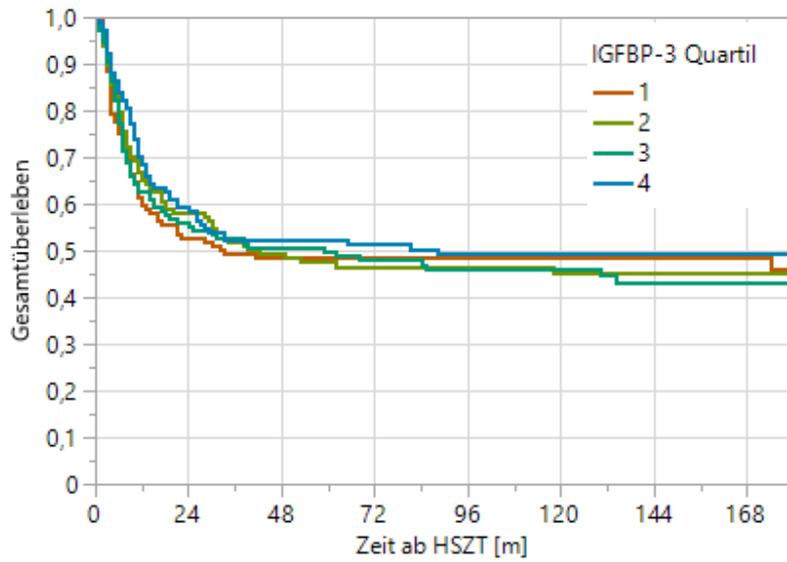


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil.

m = Monate.

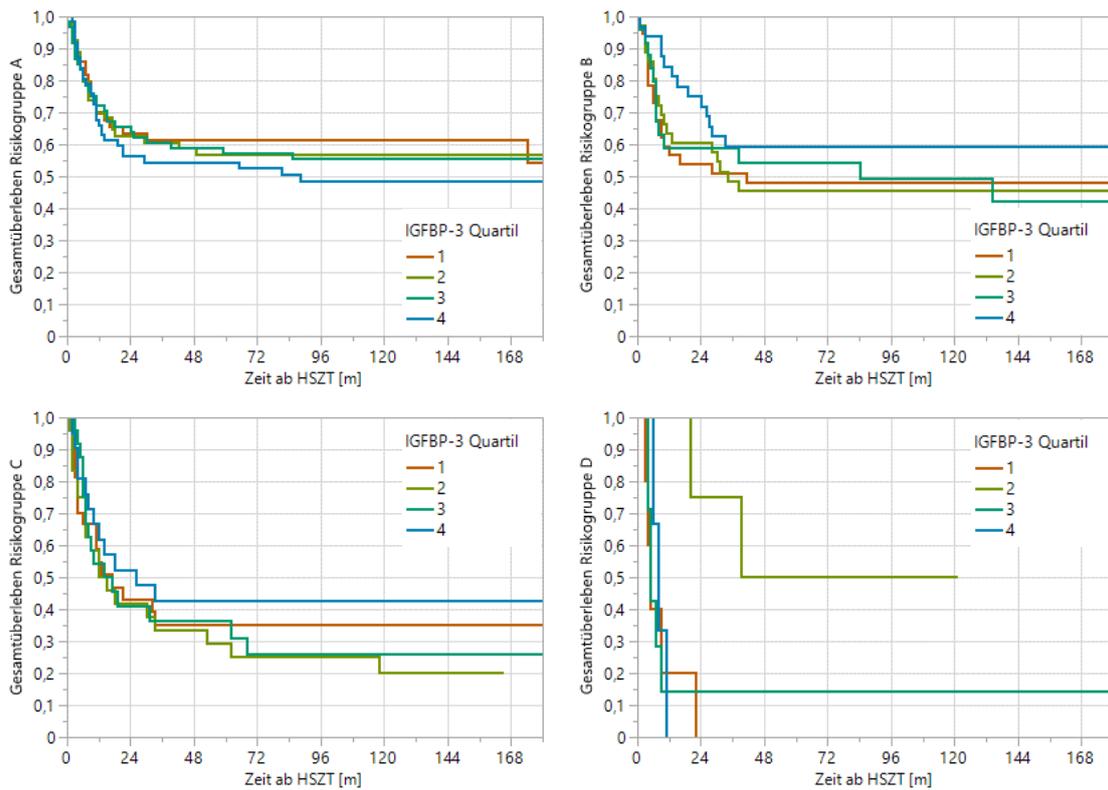


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil, Gruppe A-D.

m = Monate.

Ergebnisse

Die TRM unterschied sich signifikant zwischen den IGFBP-3 Quartilen 1-4 ($p = 0,017$), wobei kein linearer Zusammenhang bestand (Abbildung 20). Die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung war zwischen den IGFBP-3 Quartilen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,390$) (Abbildung 21).

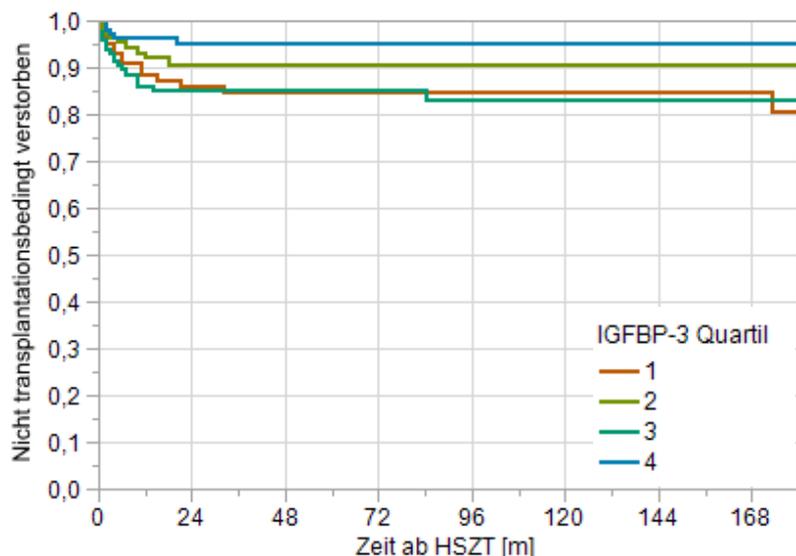


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Schätzer für die transplantationsbedingte Mortalität, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil.

m = Monate.

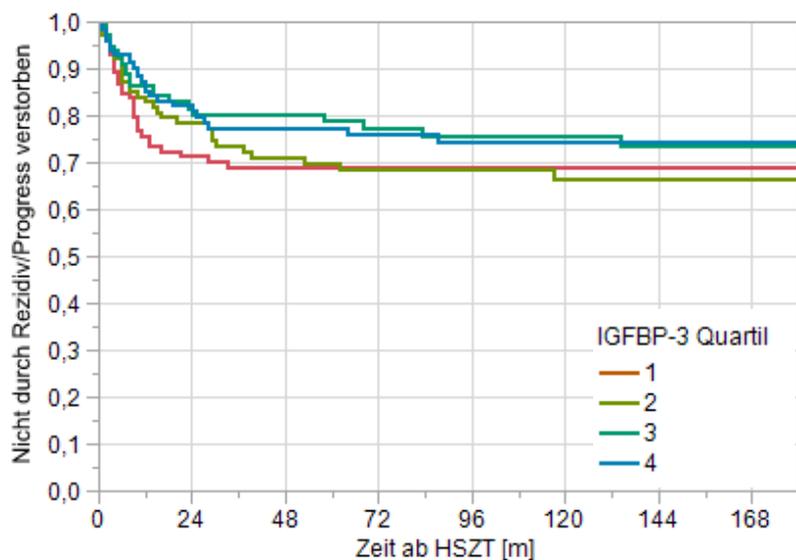


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Schätzer für die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung, stratifiziert nach IGFBP-3 Quartil.

m = Monate.

3.5 Transplant-Komplikationen

Tabelle 6 stellt eine Übersicht über das Auftreten von transplantationsbezogenen Komplikationen für die IGF-1 Quartile 1-4 dar. Signifikant unterschieden sich die IGF-1 Quartile bezüglich der VOD mit häufigerem Auftreten in den unteren Quartilen (12: 12: 1: 3 %; $p < 0,001$) und bezüglich der TMA mit ebenfalls häufigerem Vorkommen in den Quartilen 1 und 2 (5: 2: 0: 0 %; $p = 0,004$). Auch letale invasive Mykosen traten schwach signifikant häufiger in den IGF-1 Quartilen 1 und 2 auf (4: 1: 0: 0 %; $p = 0,046$). Alle weiteren untersuchten Komplikationen zeigten sowohl insgesamt als auch bei separater Betrachtung der letalen Fälle keinen signifikanten Unterschied in ihrem Vorkommen zwischen den IGF-1 Quartilen.

Ergebnisse

Tabelle 6: Komplikationen in den IGF-1 Quartilen 1-4.

GvHD = Graft versus Host Erkrankung, SIRS = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, TRM = Transplantationsbedingte Mortalität.

| | Gesamt | IGF-1 Quartil | | | | P = |
|---|--------|---------------|-------|-------|------|-------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| SDS von IGF-1 vor HSZT, Mittelwert | -1,67 | -3,78 | -1,99 | -1,04 | 0,12 | |
| Anzahl, n | 498 | 125 | 124 | 124 | 125 | |
| TRM, n | 50 | 20 | 15 | 10 | 5 | 0,012 |
| Venöse okklusive Leberkrankheit, n | 35 | 15 | 15 | 1 | 4 | < 0,001 |
| Davon letal | 5 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0,099 |
| Sepsis/SIRS/ Bakteriämie, n | 167 | 45 | 43 | 34 | 45 | 0,418 |
| Davon letal | 6 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0,437 |
| Virämien gesamt, n | 283 | 44 | 50 | 44 | 45 | 0,819 |
| Davon letal | 10 | 2 | 4 | 4 | 0 | 0,163 |
| Adenovirus (ADV) | 71 | 14 | 20 | 19 | 18 | 0,699 |
| BK-Polyomavirus (BKV) | 35 | 6 | 10 | 8 | 11 | 0,611 |
| BKV Zystitis | 57 | 10 | 14 | 15 | 18 | 0,458 |
| Cytomegalievirus (CMV) | 73 | 25 | 18 | 15 | 15 | 0,24 |
| Epstein-Barr Virus (EBV) | 11 | 3 | 2 | 2 | 4 | 0,892 |
| Humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) | 39 | 10 | 10 | 6 | 13 | 0,441 |
| Akute GvHD gesamt, n | 180 | 38 | 42 | 52 | 48 | 0,247 |
| Davon letal | 13 | 5 | 2 | 4 | 2 | 0,596 |
| Gesamtgrad I | 128 | 28 | 32 | 36 | 32 | |
| Gesamtgrad II | 25 | 3 | 6 | 10 | 6 | |
| Gesamtgrad III | 23 | 6 | 4 | 6 | 7 | |
| Gesamtgrad IV | 4 | 1 | 0 | 0 | 3 | |
| GvHD Haut | 173 | 37 | 41 | 49 | 46 | 0,378 |
| Stadium 1/2 | 160 | 33 | 39 | 45 | 43 | |
| Stadium 3 | 11 | 4 | 2 | 4 | 1 | |
| Stadium 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| GvHD Leber | 12 | 2 | 3 | 4 | 3 | 0,807 |
| Stadium 1/2 | 10 | 1 | 3 | 4 | 2 | |
| Stadium 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| Stadium 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| GvHD Darm | 43 | 10 | 9 | 11 | 13 | 0,834 |
| Stadium 1/2 | 31 | 6 | 8 | 8 | 9 | |
| Stadium 3 | 11 | 3 | 1 | 3 | 4 | |
| Stadium 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| Mukositis Stadium 3/4, n | 297 | 69 | 77 | 75 | 76 | 0,696 |
| Invasive Mykose, n | 78 | 21 | 24 | 17 | 16 | 0,469 |
| Davon letal | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0,046 |
| Proven | 19 | 6 | 4 | 4 | 5 | |
| Probable | 24 | 7 | 8 | 6 | 3 | |
| Possible | 35 | 8 | 12 | 7 | 8 | |
| Thrombotische Mikroangiopathie, n | 8 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0,004 |
| Davon letal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

3.6 Vergleich der Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT

Da zu 89 Patienten kein IGF-1 vor HSZT vorlag, wurde IGF-1 als Prädiktor für die Mortalität an 498 der 587 transplantierten Patienten untersucht. Um eventuelle Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuzeigen, erfolgte ein Vergleich der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT ($n = 498$) mit der Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT ($n = 89$) bezüglich relevanter Parameter (Tabelle 7 sowie Abbildung 22). Im Folgenden sind die signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen dargestellt:

Die Überlebenszeitkurven unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen mit zu jedem Zeitpunkt anteilig mehr Überlebenden in der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT ($p = 0,008$). In Bezug auf die Art der Spender gab es folgende signifikante Unterschiede ($p = 0,01$): Die Patienten der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT erhielten im Vergleich zu den Patienten ohne IGF-1 vor HSZT seltener eine autologe HSZT (28 %: 44 %) und hatten häufiger einen MFD (18 %: 12 %), MUD (22 %: 11 %) und MMFD (33 %: 31 %).

Auch hinsichtlich des HSZT-Datums unterschieden sich die Gruppen signifikant ($p < 0,001$) mit unter anderem anteilig weniger Transplantationen vor 1995 in der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT (8 %: 37 %; $p < 0,00001$). Die Überlebenszeitkurven der fünf Zeitabschnitte wichen jedoch nicht signifikant voneinander ab ($p = 0,728$), Abbildung 23.

In Hinsicht auf Transplant-Komplikationen konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von CMV-Infektionen bei Patienten mit IGF-1 vor HSZT festgestellt werden (15 %: 2 %; $p = 0,001$).

Die Patienten der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT wiesen ein statistisch signifikant kürzeres Follow-Up auf ($p = 0,004$).

Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich der Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT.

GvHD = Graft-versus-Host Erkrankung, IQR = Interquartilenabstand, KI = Konfidenzintervall, m = Monate, SIRS = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, TMA = thrombotische Mikroangiopathie TRM = transplantationsbedingte Mortalität. * Dauer des Follow-Up ab HSZT.

| | Gesamt | Mit IGF-1 vor HSZT | Ohne IGF-1 vor HSZT | P = |
|---|----------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------|
| Anzahl | 587 | 498 | 89 | |
| Medianes Alter bei HSZT, Jahre [Range] | 8,66 [0,45-18,99] | 8,77 [0,53-18,99] | 7,16 [0,45-18,67] | 0,183 |
| Geschlecht, n [%] | | | | 0,135 |
| Männlich | 360 [61,3] | 299 [60,0] | 61 [68,5] | |
| Weiblich | 226 [38,5] | 198 [39,8] | 28 [31,5] | |
| Unbekannt | 1 | 1 | 0 | |
| Risikogruppe, n [%] | | | | 0,581 |
| A | 276 [47,0] | 240 [48,2] | 36 [40,5] | |
| B | 160 [27,3] | 135 [27,1] | 25 [28,1] | |
| C | 121 [20,6] | 99 [19,9] | 22 [24,7] | |
| D | 24 [4,1] | 21 [4,2] | 3 [3,4] | |
| Unbekannt | 6 [1,0] | 3 [0,6] | 3 [3,4] | |
| Art der Spende, n [%] | | | | 0,006 |
| Autolog | 176 [30,0] | 137 [27,5] | 39 [43,8] | |
| Identisch verwandt (MFD) | 101 [17,2] | 90 [18,1] | 11 [12,4] | |
| Identisch nicht-verwandt (MUD) | 118 [20,1] | 108 [21,7] | 10 [11,2] | |
| Haploident (MMFD) | 190 [32,4] | 162 [32,5] | 28 [31,5] | |
| Unbekannt | 2 [0,3] | 1 [0,2] | 1 [1,1] | |
| Stammzellquelle, n [%] | | | | 0,922 |
| Knochenmark | 156 [26,6] | 134 [26,9] | 22 [24,7] | |
| Peripherblut | 409 [69,7] | 350 [70,3] | 59 [66,3] | |
| Knochenmark und Peripherblut | 1 [0,2] | 1 [0,2] | 0 | |
| Nabelschnurblut | 2 [0,3] | 1 [0,2] | 1 [1,1] | |
| Unbekannt | 19 [3,2] | 12 [2,4] | 7 [7,9] | |
| Datum der HSZT, n [%] | | | | < 0,001 |
| < 1995 | 73 [12,4] | 40 [8,0] | 33 [37,1] | |
| 1995-1999 | 144 [24,5] | 127 [25,5] | 17 [19,1] | |
| 2000-2004 | 123 [21,0] | 112 [22,5] | 11 [12,4] | |
| 2005-2009 | 117 [19,9] | 103 [20,7] | 14 [15,7] | |
| 2010-2014 | 130 [22,2] | 116 [23,3] | 14 [15,7] | |
| Überlebenszeitschätzer | | | | 0,008 |
| 10-Jahres-Überleben, % [95 % KI] | 45 [41-49] | 47 [43-52] | 32 [22-42] | |
| VOD, n [%] | 42 [7,2] | 35 [7,0] | 7 [7,9] | 0,778 |
| Sepsis/SIRS/Bakteriämie, n [%] | 196 [33,4] | 167 [33,5] | 29 [32,6] | 0,861 |
| Adenovirus, n [%] | 83 [14,1] | 71 [14,3] | 12 [13,5] | 0,847 |
| BK-Polyomavirus (BKV), n [%] | 41 [7,0] | 35 [7,0] | 6 [6,7] | 0,922 |
| BKV Zystitis, n [%] | 62 [10,6] | 57 [11,5] | 5 [5,6] | 0,099 |
| Cytomegalievirus, n [%] | 75 [12,8] | 73 [14,7] | 2 [2,3] | 0,001 |
| Epstein-Barr Virus, n [%] | 14 [2,4] | 11 [2,2] | 3 [3,4] | 0,456 |
| Humanes Herpesvirus Typ 6, n [%] | 43 [7,3] | 39 [7,8] | 4 [4,5] | 0,266 |
| Akute GvHD, n [%] | 205 [34,9] | 180 [36,1] | 25 [28,1] | 0,142 |
| Mukositis Stadium 3/4, n [%] | 347 [59,1] | 297 [59,6] | 50 [56,2] | 0,541 |
| Invasive Mykose, n [%] | 89 [15,2] | 78 [15,7] | 11 [12,4] | 0,424 |
| TMA, n [%] | 9 [1,5] | 8 [1,6] | 1 [1,1] | 1 |
| Mehrfache HSZT, n [%] | 67 [11,4] | 56 [11,2] | 11 [12,4] | 0,761 |
| Medianes Follow-up, Monate [95 % KI] * | 156 [137-165] | 148 [132-165] | 158 [131-249] | 0,004 |

Ergebnisse

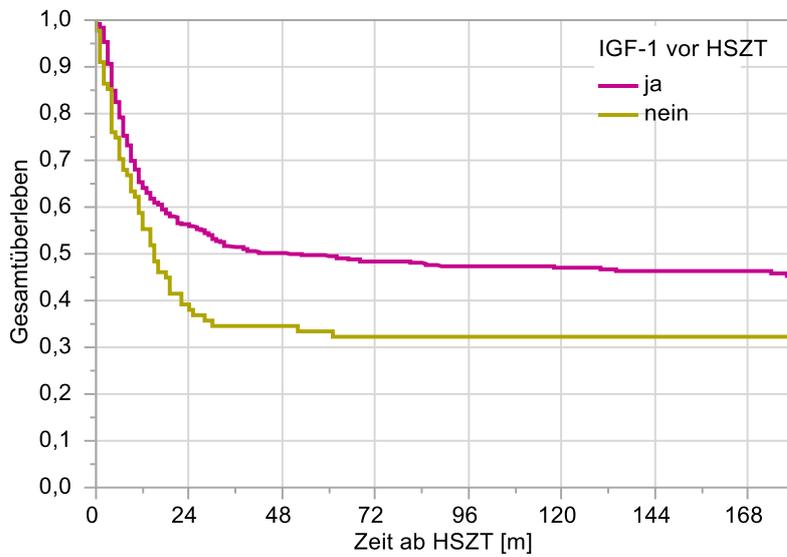


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Vorliegen von IGF 1 vor HSZT.

m = Monate.

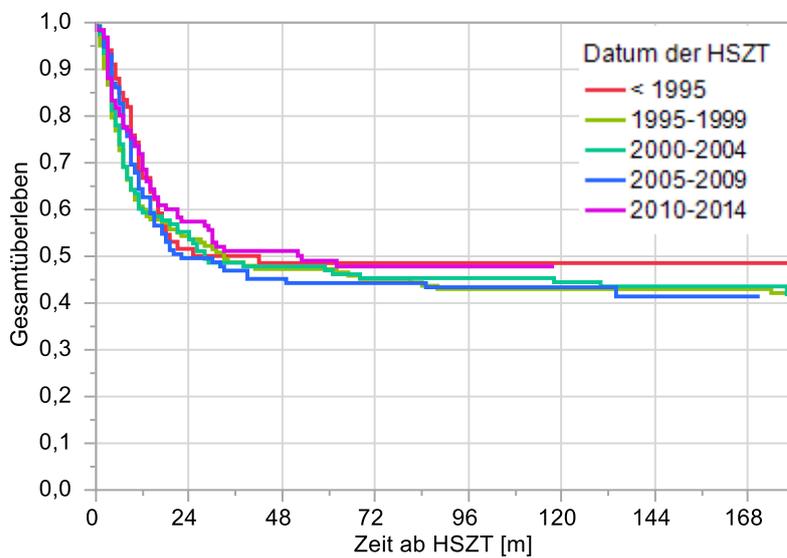


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben, stratifiziert nach Datum der HSZT.

m = Monate.

4 Diskussion

Seit den ersten Behandlungsversuchen vor über 50 Jahren gewinnt das Verfahren der HSZT immer größeren Stellenwert in der Therapie von Neoplasien sowie anderen schwerwiegenden Erkrankungen. Die Anzahl durchgeführter Stammzelltransplantationen steigt kontinuierlich an (410).

IGF-1 gerät zunehmend als Einflussfaktor bei der Entstehung von Malignomen in den Fokus der Forschung (262). Der Wachstumsfaktor ist jedoch auch für viele physiologische Vorgänge im menschlichen Organismus von wichtiger Bedeutung und der Serumspiegel von IGF-1 kann, wie einleitend beschrieben, als Indikator für körperliche Ressourcen angesehen werden.

Das Bestreben dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob Serum-IGF-1 als prognostischer Marker eine Aussagekraft über das Überleben nach HSZT bei onkologischer Erkrankung im Kindesalter haben kann. Auch einer möglichen Korrelation des Serumspiegels von IGF-1 mit dem Überleben nach HSZT wurde nachgegangen. Des Weiteren wurde überprüft, ob die Höhe des Serum-IGF-1 vor HSZT mit der Häufigkeit des Auftretens von Transplant-Komplikationen in Verbindung stand.

Die Analyse der Daten ergab hinsichtlich der Bedeutung von IGF-1 für das Outcome nach HSZT Zusammenhänge, welche das Signifikanzniveau erreichten. So waren ein sehr niedriger Serum-IGF-1 vor HSZT (Dezile 1) mit geringerem Gesamtüberleben und Serum-IGF-1 innerhalb des unteren Quartils mit höherer TRM assoziiert. Zudem traten die Komplikationen VOD, TMA und letale invasive Mykose signifikant häufiger bei Patienten der unteren IGF-1 Quartile auf. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sich die Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT in einigen Parametern signifikant von der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT unterschied. Diese Beobachtungen und weitere Ergebnisse werden im Folgenden analysiert und vor dem Hintergrund des bisherigen Forschungsstandes diskutiert.

4.1 IGF-1 vor HSZT und im Verlauf

Die SDS der IGF-1-Serumspiegel der Patientenkohorte vor HSZT und im Verlauf nach ein und zwei Jahren waren annähernd normalverteilt, lagen jedoch wie erwartet deutlich unter den Referenzwerten gleichaltriger Kinder und Jugendlicher. Der Mittelwert der SDS von IGF-1 vor HSZT von -1,67 (SD = 1,54) und die Range ab -7,41 zeigen, dass die GH-IGF-1-Achse der in die Studie eingeschlossenen Patienten stark beeinträchtigt war. Ursächlich könnten sowohl die Krebserkrankungen mit einhergehenden körperlichen Veränderungen wie Mangel- oder Unterernährung als auch vorausgegangene therapeutische Eingriffe wie Chemo- und Strahlentherapien oder Operationen sein. Chinceşan et al. untersuchten in einer Studie mit 151 Kindern den Zusammenhang zwischen Serum-IGF-1 und dem Ernährungszustand onkologischer Patienten. Kinder mit maligner Erkrankung wiesen signifikant niedrigere IGF-1-Spiegel auf als Kinder der Vergleichsgruppe und die Höhe des Serum-IGF-1 korrelierte mit Parametern für Mangelernährung (Serum-Albumin und -Protein, Hautfaltendicke über dem Triceps und mittlerer Oberarmumfang) (411). Auch andere Studien beschreiben niedrige IGF-1-Spiegel bei Kindern mit onkologischer Erkrankung und/oder nach größeren medizinischen Eingriffen (412–414).

Im Verlauf stieg der mittlere SDS von IGF-1 geringfügig an, erreichte ein Jahr nach HSZT einen Wert von -1,52 und zwei Jahre nach HSZT -1,39. Dieser war jedoch weiterhin deutlich niedriger als der SDS der Referenzpopulation. Die Korrelation des SDS von IGF-1 vor HSZT mit dem SDS von IGF-1 im Verlauf fiel ein Jahr nach HSZT nur sehr schwach positiv aus ($r = 0,07$). Zwei Jahre nach HSZT bestand eine deutlich stärkere positive Korrelation ($r = 0,43$). Faktoren, welche den individuellen IGF-1-Spiegel bedingen, können in anhaltende und vorübergehende Einflüsse, wie zeitlich begrenzte Erkrankungen und Schwankungen des Körpergewichts unterteilt werden (152). Die stärkere Korrelation von IGF-1 vor HSZT mit IGF-1 im Verlauf nach zwei Jahren könnte auf eine nicht durch äußere Einflüsse veränderliche, genetische Komponente von Serum-IGF-1 hinweisen, welche sich nach Erholung von den Belastungen im Rahmen der HSZT und der Krebserkrankung wieder deutlicher auswirkt.

Auch die aus der Studienpopulation errechneten Grenzwerte des SDS von IGF-1 vor HSZT für die IGF-1 Quartile beziehungsweise Dezile veranschaulichen das Abweichen von physiologischen Werten. Selbst die Patienten des IGF-1 Quartils 3 lagen mit einem IGF-1 SDS von -1,49 bis -0,55 deutlich unter dem Mittelwert der Referenzwerte. Patienten der unteren IGF-1 Dezile wiesen mit einem IGF-1 SDS kleiner -3,86 Serumwerte auf, die immens vom Spektrum der Referenzpopulation abwichen. Die GH-IGF-1-Achse dieser Patienten war hoch pathologisch verändert.

4.2 IGFBP-3 vor HSZT

Ebenso wie IGF-1 fiel auch IGFBP-3 vor HSZT niedriger als die altersentsprechenden Referenzwerte aus. Der Mittelwert der SDS betrug -1,22 mit einer Standardabweichung von 1,45. Der niedrigste SDS war mit einem Wert von -7,15 zu verzeichnen. Somit fällt die Abweichung der Serumspiegel von IGFBP-3 vor HSZT etwas geringer aus als diejenige von IGF-1 vor HSZT, doch auch die Patienten des IGFBP-3 Quartils 3 lagen mit einem IGFBP-3 SDS von -1,03 bis -0,26 unter dem Mittelwert der Referenzwerte. Die Sekretion von IGFBP-3 wird wie auch die Sekretion von IGF-1 durch GH stimuliert. Der IGFBP-3-Spiegel scheint jedoch zum Beispiel bei Kindern mit bestimmten Erkrankungen der GH-IGF-1-Achse (415, 416) oder mit Leberzirrhose (417) weniger stark ausgelenkt zu sein als Serum-IGF-1. Die Ergebnisse dieser Studie sind ein Hinweis darauf, dass dies auch im Kontext der HSZT der Fall sein könnte.

4.3 Überlebenszeitanalysen

4.3.1 Gesamtkohorte

Die Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte ergab eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten mit einer Ein-, Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensrate von 63, 53 und 47 %. Etwas mehr als der Hälfte der Patienten (55 %) war zum Ende des Beobachtungszeitraumes als verstorben registriert. Dies unterstreicht die nach wie vor hohe Mortalität nach HSZT und den daraus resultierenden Bedarf an weiterführender Forschung, um die Prognose für Stammzelltransplantierte verbessern zu können. Aus den Überlebensraten ein bis fünf Jahre nach HSZT wird ersichtlich, dass besonders die ersten Jahre nach HSZT und die in dieser Zeit auftretenden Komplikationen und Rezidive bedeutsam für das Gesamtüberleben waren. Die Ergebnisse einer Studie zu frühen und späten Komplikationen bei pädiatrischen Patienten nach HSZT stimmen damit überein (418). Vor diesem Hintergrund scheinen die Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren (für die 2014 transplantierten Patienten) und das mediane Follow-Up von 13 Jahren angemessen, um den Einfluss von IGF-1 auf das Outcome nach HSZT ausreichend beurteilen zu können.

4.3.2 Vergleich der Risikogruppen

Die Unterschiede bezüglich der zum Ende des Beobachtungszeitraums als verstorben registrierten Patienten (47: 51: 68: 92 %), der medianen Überlebenszeit (197: 68: 15: 7 Monate) sowie der Überlebenszeitkurven der Risikogruppen A-D bestätigen den starken Einfluss der malignen Grunderkrankung auf die Prognose von Patienten nach HSZT. Gebräuchliche Instrumente wie der EBMT-Score oder der Score für pädiatrische Patienten von Matthes-Martin et al. beziehen das Erkrankungsstadium in die Berechnung des Mortalitätsrisikos mit ein. Der EBMT-Score ermöglicht überdies eine Gewichtung der Variablen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten (330, 331).

Die Mortalität der Risikogruppen A-D stimmte bis auf die höhere tatsächliche Mortalität in Gruppe A, mit der im Voraus definierten, zu erwartenden Mortalität (< 40: 40 - 60: 60 – 80: > 80 %) überein. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass die Zuordnung der in unserer Studienpopulation vorhandenen Erkrankungen zu den Risikogruppen bezüglich des Mortalitätsrisikos grundsätzlich im Mittel passend war. Durch die getrennte Untersuchung der Risikogruppen konnte das durch die Grunderkrankung bedingte Sterblichkeitsrisiko als Störgröße ausgeschlossen werden. Die Mortalität in Risikogruppe A fiel höher aus als bei den dieser Gruppe zugewiesenen Diagnosen erwartet. Ursächlich für diese Diskrepanz könnte sein, dass überwiegend Hochrisikopatienten einer HSZT unterzogen werden, wohingegen Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil bei diesen Erkrankungen keine Stammzelltherapie erhalten. Es konnten jedoch meist nur Literaturangaben zur Mortalität für die Gesamtheit und nicht spezifisch für die Patienten, bei welchen eine HSZT durchgeführt wurde, gefunden werden.

4.3.3 Vergleich nach Art der Spende

Die Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens unterschieden sich bei Vergleich der HSZTs nach Art der Spende signifikant ($p < 0,0001$). Dabei war der Anteil als verstorben erfasster Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei MMFD am höchsten (64 %), gefolgt von autologen HSZTs (56 %), MUD (48 %) und MFD (41 %). Aus den Mortalitätsraten lässt sich jedoch nicht direkt der Erfolg einer HSZT bei Vorliegen eines bestimmten Spender-Typs ableiten. Die Mortalität wird maßgeblich durch das Patientenkollektiv beeinflusst, welches sich zwischen autologer und allogener HSZT, aber auch zwischen den verschiedenen Fremdspendern unterschied: Die vergleichsweise hohe Mortalität bei autologer HSZT ist unter anderem durch die vielen Patienten mit Neuroblastom Stadium 4 in dieser Gruppe zu erklären. Die deutlich höhere Gesamtmortalität bei MMFD (64 %) im Vergleich zu MFD (41 %) oder MUD (47 %) scheint der in der Einleitung aufgeführten Annahme, dass die HLA-Kompatibilität bei Befolgung aktueller Therapieleitlinien kaum mehr Auswirkung auf das Outcome habe, entgegenzustehen. Doch auch diese ist durch Eigenschaften des Patientenkollektivs bedingt.

Bei Stammzellspende durch einen MMFD war die vorliegende HSZT in 32 % der Fälle die insgesamt zweite oder dritte HSZT. Bei Spende mit höherer Übereinstimmung bezüglich der HLA-Merkmale nur in 2,5 %. Das Konzept des Vorzugs eines MMFD bei erneuter HSZT aufgrund eines Rezidivs ist im Transplantationszentrum der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Tübingen etabliert. Ein MMFD, bei Kindern üblicherweise ein Elternteil, ist fast immer zugänglich und steht auch für weitere Behandlungen nach HSZT wie Immun- oder Zelltherapien zur Verfügung.

Die Kaplan-Meier-Schätzer zeigen die Überlebensraten bis zum Endpunkt der Datenerhebung. Ab etwa fünf Jahren nach HSZT nehmen diese kaum weiter ab. Sie visualisieren mit dem Verlauf während der ersten 3-5 Jahre nach HSZT jedoch sehr anschaulich die Chancen und Risiken autologer und allogener Stammzelltransplantationen und diesbezügliche Unterschiede. Nach autologer HSZT war das Gesamtüberleben zunächst höher als bei HSZT mit Fremdspender. Dies kann durch ein geringeres transplantations-bedingtes Risiko aufgrund fehlender Abstoßungsreaktionen und Ausbleiben von gegen den Empfänger gerichteten Transplantatreaktionen erklärt werden. Ab etwa einem halben Jahr nach HSZT verstarben auch vermehrt autolog transplantierte Patienten und deren Gesamtüberleben lag ab 2,5 Jahren nach HSZT unter dem der Patienten mit MFD oder MUD. Da bei Verabreichung körpereigener Stammzellen kein Graft-versus-Tumor Effekt zu erwarten ist, kann von einer höheren Rezidivrate ausgegangen werden.

4.3.4 Vergleich der IGF-1 Quartile und IGF-1 Dezile

Die Gruppierung der Patienten anhand der SDS von IGF-1 vor HSZT in Quartile beziehungsweise Dezile ermöglichte den Vergleich der Überlebensparameter bei unterschiedlichem IGF-1-Serumspiegel.

Der Vergleich der IGF-1 Quartile ergab keine signifikant verschiedenen Überlebenszeitkurven. Auch bei getrennter Betrachtung der Risikogruppen A-D sowie der Früh- und Spätsterblichkeit wurde keine Signifikanz erreicht.

Diskussion

Der Einfluss von IGF-1 vor HSZT auf das Überleben scheint folglich nicht ausreichend groß, um bei Unterteilung in Quartile im Rahmen des Konzepts dieser Studie aufgedeckt werden zu können.

Serum-IGF-1 vor HSZT war in Risikogruppe D (mittlerer SDS: -1,28) nicht niedriger als in den Risikogruppen A-C (mittlere SDS: -1,46, -1,94 und -1,89). Auch die nicht signifikant unterschiedlichen Überlebenszeitkurven der IGF-1 Quartile 1-4 innerhalb der Risikogruppen A-D deuten auf ein durch die Grunderkrankung gegebenes Risiko hin, das unabhängig vom Einfluss von IGF-1 ist. Die Aussagekraft ist jedoch durch niedrige Patientenzahlen, insbesondere in Risikogruppe D (n = 24), limitiert.

Durch die Gegenüberstellung der Patienten der IGF-1 Dezile 1 mit den Patienten der IGF-1 Dezilen 2-10 wurde der Einfluss von hoch pathologischem Serum-IGF-1 detaillierter untersucht. Hierbei ergaben sich deutliche Unterschiede in der medianen Überlebenszeit (12 Monate: 68 Monate) sowie des Anteils der zum Ende des Beobachtungszeitraums als verstorben registrierten Patienten (65 %: 51 %). Die Überlebenszeitkurven wichen signifikant voneinander ab ($p = 0,042$). Ein besonders niedriger Serum-IGF-1 vor HSZT scheint folglich mit einer schlechteren Prognose einherzugehen. Die Unterschiede in der Frühsterblichkeit erreichten keine Signifikanz ($p = 0,064$), wobei auch in diesem Zusammenhang die sehr geringen Fallzahlen zu erwähnen sind.

Wurde die Mortalität genauer definiert, reichte ein Vergleich der IGF-1 Quartile aus, um einen Zusammenhang mit der Höhe des Serum-IGF-1 vor HSZT nachzuweisen. Die konstant sinkende, signifikant unterschiedliche TRM zwischen den IGF-1 Quartilen 1-4 ($p = 0,027$) bestätigt die Annahme, dass bei niedrigem IGF-1 vor HSZT die körperlichen Ressourcen für die Reaktion auf Schäden durch die Konditionierung und die HSZT selbst geringer sein könnten. Die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung unterschied sich nicht signifikant zwischen den IGF-1 Quartilen 1-4 ($p = 0,601$).

Diskussion

Dies impliziert, dass ein höherer IGF-1-Spiegel vor HSZT nicht mit einem größeren Risiko für ein Rezidiv oder einen Progress der Grunderkrankung assoziiert sein muss. Mit einem SDS von -0,55 bis 2,5 überschritt Serum-IGF-1 jedoch auch in Quartil 4 kaum physiologische Werte.

Zum Zeitpunkt des Entwurfs dieser Studie war uns keine Arbeit bekannt, die eine Korrelation zwischen IGF-1 und dem Überleben nach HSZT beschrieb. Ebbesen et al. veröffentlichten jedoch zwischenzeitlich eine Studie, welche den Einfluss von Polymorphismen in den Genen für IGF-1 und IGFBP-3 auf das Outcome nach HSZT untersuchte: Im Rahmen einer allogenen HSZT wurden 543 pädiatrische und erwachsene Patienten in Bezug auf Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP), welche Einfluss auf die Konzentration von im Blut zirkulierendem IGF-1 oder IGFBP-3 haben, genotypisiert. Zu 172 ausschließlich pädiatrischen Patienten waren auch IGF-1 und IGFBP-3-Serumspiegel vor HSZT und im Verlauf dokumentiert. Kinder mit SNPs, welche für hohe IGF-1- oder IGFBP-3-Serumspiegel bekannt sind, wiesen sowohl vor HSZT als auch im Verlauf deutlich höhere Serumspiegel des Wachstumsfaktors beziehungsweise des Bindeproteins auf als Kinder mit anderen Genotypen. Sie erreichten nahezu die altersentsprechenden Referenzwerte. Des Weiteren zeigten die Träger von SNPs, welche mit einer hohen IGF-1 Produktion assoziiert sind, signifikant niedrigere Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) während der ersten drei Wochen nach HSZT. Zwei der insgesamt acht untersuchten SNPs korrelierten mit Parametern zum Überleben nach HSZT. Die TRM war signifikant niedriger bei Vorliegen eines SNPs, welcher mit hoher IGF-1-Produktion in Zusammenhang steht. Beinahe signifikant überlegen war das Gesamtüberleben bei Vorkommen eines anderen, ebenfalls mit hoher IGF-1 Produktion assoziierten SNPs (419). Die von Ebbesen et al. beschriebene Beziehung zwischen genomischen Prädiktoren für den IGF-1-Serumspiegel und klinischen Ereignissen nach HSZT stimmt stark mit dem in unseren Untersuchungen beobachteten Zusammenhang von Serum-IGF-1 vor HSZT und dem Outcome nach HSZT überein. Beide Studien sprechen für die Annahme, dass ein niedriger IGF-1-Serumspiegel vor HSZT mit niedrigerem Gesamtüberleben und stärker noch mit höherer TRM in Verbindung stehen könnte.

Maßgeblich unterscheidet sich die Studie der Arbeitsgruppe um Ebbesen von dieser Arbeit durch den Ansatz der Bestimmung von SNPs im Vergleich zu Serumspiegeln von IGF-1. Eine Stärke des genetischen Ansatzes könnte sein, dass die Polymorphismen die Eigenschaften des Körpers zur IGF-1 Produktion insgesamt besser anzeigen als ein einmalig bestimmter Wert im Serum. Folglich korrelieren sie vermutlich stärker mit lokal produziertem, nicht zirkulierendem IGF-1 und mit der Fähigkeit, im Verlauf nach HSZT physiologische IGF-1-Spiegel zu erreichen. Dies mag allerdings individuell variieren, da die Regulation der IGF-1-Serumspiegel multifaktoriell ist und nicht von solitären SNPs diktiert wird. Ausschließlich die Bestimmung des Serumspiegels erlaubt eine Aussage über den aktuellen, durch die Krebserkrankung und die Therapien beeinflussten körperlichen Zustand. Zudem hebt sich die vorliegende Arbeit durch den einheitlichen Fokus auf pädiatrische Patienten und auf ausschließlich maligne Erkrankungen sowie den Einschluss von autologen HSZTs ab.

4.3.5 Vergleich der IGFBP-3 Quartile

Der Vergleich der IGFBP-3 Quartile in Bezug auf die Parameter des Outcomes nach HSZT erbrachte ähnliche Ergebnisse wie die Gegenüberstellung der IGF-1 Quartile. Die mediane Überlebenszeit stieg von IGFBP-3 Quartil 1-4 (33, 42, 59 und 88 Monate), jedoch unterschieden sich die Überlebenszeitkurven weder bei Analyse der Gesamtkohorte noch bei getrennter Betrachtung der Risikogruppen A-D signifikant.

Analog zu den IGF-1 Quartilen unterschied sich die Mortalität durch Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung zwischen den IGFBP-3 Quartilen 1-4 nicht signifikant ($p = 0,390$). Es konnte jedoch ein Trend zu höherer Mortalität durch Rezidiv oder Progress bei niedrigerem IGFBP-3 vor HSZT festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung für diese Tendenz stellen die anerkannten, protektiven und proapoptotischen Funktionen von IGFBP-3 im Kontext der Krebsentstehung dar (420).

Diskussion

Herausstechend zeigten sich die Schwankungen der TRM, welche sich zwischen den IGFBP-3 Quartilen als signifikant unterschiedlich ($p = 0,017$) erwies. Jedoch bestand kein einheitlicher Trend. Dies wird aus den Kaplan-Meier-Schätzern und den Berechnungen zur TRM der IGFBP-3 Quartile 1-4 zu bestimmten Zeitpunkten nach HSZT ersichtlich. Zehn Jahre nach HSZT betrug die TRM für das Quartil 1 15 % (95 % KI: 8-23 %), für Quartil 2 9 % (95 % KI: 3-15 %), 17 % für das dritte Quartil (95 % KI: 9-24 %) und 5 % für das vierte Quartil (95 % KI: 1-9 %). Die sich überlappenden Konfidenzintervalle zeigen, dass eine große Schwankungsbreite bestand, weswegen die beobachteten Unterschiede mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Die folgenden Überlegungen können einen möglichen Zusammenhang zwischen IGFBP-3 und der TRM erklären: IGFBP-3 ist gleichartig wie IGF-1 verändert, da beide Peptide ähnlichen Stimulationsmechanismen unterliegen. Der IGFBP-3-Spiegel kann demnach zu einem gewissen Grad den IGF-1-Spiegel und dessen Einfluss auf die TRM abbilden. Demnach müsste niedrigeres Serum IGFBP-3 mit einer größeren und ein hoher IGFBP-3-Spiegel mit einer geringeren TRM einhergehen, wie es in den IGFBP-3 Quartilen 1 und 4 zu beobachten war. Dem entgegen stehen die eher niedrige TRM bei mäßig niedrigem IGFBP-3 in Quartil 2 und die hohe TRM bei vergleichsweise höherem IGFBP-3 in Quartil 3. Diese Beobachtungen könnten durch die IGFBP-3 Proteolyse erklärt werden: IGF-1 muss ungebunden vorliegen, um seine Wirkung entfalten zu können. Die Bindung zu Proteinen wie IGFBP-3 wird gelöst, indem Proteasen die Bindeproteine spalten (421–423). Bei hoher Aktivität der Proteasen könnte folglich trotz niedrigen IGFBP-3-Spiegels eine starke Wirkung von IGF-1 vorhanden sein. Um die in dieser Studienpopulation schwankende TRM zwischen den IGFBP-3 Quartilen zu erklären, müsste jedoch ersichtlich sein, weshalb bei mäßigem IGFBP-3-Spiegel die Proteolyse, und bei hohem und niedrigen IGFBP-3-Spiegel der gleichartig stärker oder schwächer produzierte IGF-1 einen größeren Einfluss haben sollten. Weitere Studien zu IGFBP-3 im Kontext der HSZT könnten interessante Erkenntnisse bringen.

4.4 Transplant-Komplikationen

Um Serum-IGF-1 als Prädiktor für das Auftreten von Transplant-Komplikationen zu untersuchen, wurde die Häufigkeit des Vorkommens der erfassten Komplikationen zwischen den IGF-1 Quartilen verglichen. Auffällig war hierbei vergleichsweise häufiges Auftreten von VOD in den unteren Quartilen, wohingegen in den Quartilen 3 und 4 VOD selten diagnostiziert wurde (12: 12: 1: 3 %; $p < 0,001$). Auch das in unserer Kohorte eher seltene Krankheitsbild TMA trat signifikant unterschiedlich oft zwischen den Quartilen auf, ohne Fälle in den Quartilen 3 und 4 (5: 2: 0: 0 %; $p = 0,004$). Ursächlich für die niedrige Inzidenz dieser Komplikation in der vorliegenden Studie ist, dass vor 2005 mangels adäquater Therapiemöglichkeiten die Diagnose TMA in Tübingen nur selten gestellt wurde. Des Weiteren ereigneten sich letale invasive Mykosen nur in den IGF-1 Quartilen 1 und 2 (4: 1: 0: 0 %; $p = 0,046$). Bei sehr geringer Fallzahl (insgesamt 5 letale Mykosen) ist die unterschiedliche Häufigkeit dieser Komplikation zwischen den IGF-1 Quartilen nur schwach signifikant.

Ein erhöhtes Risiko für VOD bei niedrigem Serum-IGF-1 vor HSZT wurde bereits in der Fachliteratur beschrieben. Weischendorff et al. publizierten 2017 eine Studie mit 41 Patienten zwischen 16 und 55 Jahren, die einer myeloablativen allogenen HSZT unterzogen wurden. Patienten mit niedrigerem Serum-IGF-1 und IGFBP-3 vor HSZT entwickelten auch bei multivarianter Analyse signifikant häufiger eine VOD als Patienten mit höheren IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegeln (424). Eine weitere, 2020 durch Ebbesen et al. veröffentlichte Studie der Universität Kopenhagen bezog sich auf 121 Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre), welche ebenfalls eine myeloablative allogene HSZT erhielten. Auch bei dieser Studienkohorte korrelierte die Höhe des Serum-IGF-1 vor HSZT negativ mit der Häufigkeit des Auftretens von VOD (425).

Diskussion

Die Autoren schlussfolgerten, dass IGF-1 und IGFBP-3 das Risiko für die Entwicklung einer VOD durch Abschwächung der durch Chemotherapie entstandenen Schäden an Endothel und Schleimhäuten sowie durch Milderung von Entzündungsreaktionen senken könnten (424, 425).

Bisherige Publikationen, in welchen ein Zusammenhang zwischen Serum-IGF-1 und dem Auftreten von TMA erwähnt wird, konnten nicht gefunden werden. Beleuchtet man die Pathophysiologie von VOD und TMA und die Wirkmechanismen von IGF-1 auf das Gefäßsystem sowie auf Reparaturvorgänge und Entzündungsprozesse, finden sich mögliche Erklärungen für die Rolle von IGF-1 als präventiver Faktor bei der Entstehung der transplantationsassoziierten Gefäßerkrankungen. Im Kontext der HSZT vermitteln die Konditionierungstherapie, der Einsatz von Immunsuppressiva zur Prophylaxe von GvHD, transplantationsassoziierte Infektionen und Reaktionen des Transplantats gegen den Empfänger eine Schädigung des Gefäßendothels. Sowohl bei VOD als auch bei TMA folgen daraufhin eine gesteigerte Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen sowie ein entzündungsbedingt prothrombotischer und hypofibrinolytischer Zustand (312, 426), welcher unter anderem durch erhöhtes CRP abgebildet wird (427). IGF-1 könnte diese Pathomechanismen durch Einwirken auf diverse Prozesse positiv beeinflussen: Der Wachstumsfaktor trägt über die Steigerung der Bioverfügbarkeit von NO zu einer Erweiterung der Blutgefäße bei (428). NO hemmt zudem die Freisetzung des prothrombotischen von-Willebrand-Faktors, vermittelt einen Schutz der Endothelzellen vor toxischen Zytokinen wie TNF- α und wirkt somit lokalen thrombotischen und entzündlichen Prozessen entgegen (429). Bei Patienten mit großen Brandverletzungen kann nach Gabe von IGF-1 und IGFBP-3 ein Rückgang der Entzündung und der Inflammationsparameter IL-6 und TNF- α beobachtet werden (430). Des Weiteren wirkt IGF-1 antiapoptotisch auf Endothelzellen (430, 431) und ist beteiligt an der Angiogenese sowie an Reparaturmechanismen (432). Vor dem Hintergrund dieser Eigenschaften ist vorstellbar, dass höhere IGF-1-Serumspiegel vor dem Auftreten von VOD und TMA nach HSZT schützen können.

Diskussion

Eine weitere mögliche Deutung des beobachteten Zusammenhangs zwischen IGF-1 und VOD ist, dass niedriger Serum-IGF-1 nicht Ursache, sondern Abbild geringerer körperlicher Ressourcen für die Kompensation transplantationsbedingter Schädigungen darstellt. Bekannte Einflussfaktoren für das Auftreten von VOD und TMA nach HSZT sind unter anderem Transplantationsparameter wie die Art der Konditionierung, die HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger, verwendete Immunsuppressiva und das Vorkommen weiterer Transplant-Komplikationen (433, 434). Für die VOD sind jedoch auch Parameter welche in einem niedrigen IGF-1-Serumspiegel resultieren als Risikofaktoren nachgewiesen. Dazu zählen Indikatoren der Leberfunktion und bei Kindern ein niedriges Körpergewicht (435). Diese Beobachtungen unterstützen die Erklärung des Zusammenhangs zwischen VOD und Serum-IGF-1 als Resultat einer beeinträchtigten Leberfunktion, abgebildet durch reduzierte IGF-1-Produktion.

Unabhängig davon, welche Mechanismen der Korrelation von IGF-1 und dem Auftreten von VOD und TMA zugrunde liegen, könnte die Höhe des IGF-1-Serumspiegels vor HSZT in Therapieentscheidungen miteinbezogen werden. Zur Prävention und Behandlung der VOD steht als bisher einzige, über die symptomatische Behandlung hinausgehende Therapiemöglichkeit das Oligonukleotid Defibrotid zur Verfügung (435), welches durch Schutz der Endothelzellen und Hemmung von Entzündungsreaktionen ein Gleichgewicht erhalten oder wiederherstellen kann (436). Es ist nicht eindeutig in welchem Setting Defibrotid auch prophylaktisch eingesetzt werden sollte und es gibt Hinweise darauf, dass die vorbeugende Gabe von Defibrotid die Inzidenz schwerer VOD nicht senken kann (437–439). Ein vertretener therapeutischer Ansatz ist es, die VOD-Prophylaxe mit Defibrotid vom individuellen VOD-Risiko des Patienten abhängig zu machen (440, 441). Möglicherweise könnte die Höhe des Serum-IGF-1 als prädiktiver Faktor die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe mit Defibrotid mit beeinflussen. Eine Studie mit im Oktober 2020 abgeschlossener Rekrutierung untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylaktischen Therapie mit Defibrotid bei Kindern und Erwachsenen (NCT02851407) und könnte eine weitere Argumentationsgrundlage bieten.

Diskussion

Auch die Therapieoptionen der TMA sind bisher limitiert. Bei Nachweis einer Aktivierung des Komplementsystems kann eine Komplementblockade mit Eculizumab erwogen werden und auch bei TMA wird Defibrotid therapeutisch angewandt (442). Da bisher jedoch keine ausreichend wirksame und sichere Methode zur Behandlung der TMA existiert und diese weiterhin mit einer hohen Letalität einhergeht, liegt auch in Bezug auf die TMA ein großer Fokus auf der Prophylaxe und der Erkennung von Personen mit besonders hohem Risiko (443). Die Datenlage zu den Risikofaktoren für TMA nach HSZT ist jedoch begrenzt und insbesondere für Kinder noch schwach (444–446). Sollte sich Serum-IGF-1 in weiteren Studien als prognostischer Marker für transplantationsassoziierte TMA bestätigen, könnte er auch in diesem Zusammenhang in die Risikobewertung und die Entscheidungsfindung für prophylaktische Maßnahmen integriert werden.

Die Bedeutung der zwischen den IGF-1 Quartilen 1-4 unterschiedlich häufig aufgetretenen letalen Mykosen ist nur eingeschränkt beurteilbar. Studien mit größerer Fallzahl könnten prüfen, ob sich ein Zusammenhang mit niedrigem IGF-1 vor HSZT reproduzieren lässt. Ein mögliches Bindeglied zwischen IGF-1 und der Anfälligkeit für Mykosen könnte das Mannose-bindende Lektin (MBL), ein Serumprotein des angeborenen Immunsystems, sein. Als Bestandteil des Komplementsystems bindet es Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche von Pilzen und anderen krankheitsverursachenden Mikroorganismen. Mehrere Studien weisen auf eine potenzielle Relevanz von MBL für die Wechselwirkung des Organismus mit pathogenen Pilzen hin (447–449). Die Synthese von MBL erfolgt in der Leber und unterliegt ebenso wie die Synthese von IGF-1 einem positiven Stimulus durch GH (450, 451). Die Proteine könnten häufig gleichartig in ihrer Serumkonzentration verändert sein: Ein geringerer IGF-1-Spiegel könnte mit einem niedrigen MBL-Spiegel und folglich einer erhöhten Empfänglichkeit für (letale) Mykosen einhergehen. Diese Überlegungen sind jedoch rein theoretisch und wurden bislang nicht untersucht. Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens weiterer untersuchter Komplikationen erreichten keine Signifikanz. Ursächlich hierfür könnten die insbesondere bei den letalen Komplikationen zu verzeichnenden niedrigen Fallzahlen sein.

4.5 Vergleich der Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT

Verglichen wurden die Gruppen mit und ohne IGF-1 vor HSZT bezüglich des Outcomes und der Transplant-Parameter. Ziel war es, eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch das Entfallen der Daten derjenigen Patienten, zu welchen kein IGF-1 vor HSZT vorlag ($n = 89$), zu erkennen beziehungsweise auszuschließen. Überraschenderweise wies die Gruppe mit IGF-1 vor HSZT ein höheres Gesamtüberleben auf (Zehn-Jahres Überleben: 47 %: 32 %). Auch die Überlebenszeitkurven der zwei Gruppen unterschieden sich signifikant ($p = 0,008$). Strukturelle Unterschiede zwischen den Gruppen, welche das Signifikanzniveau erreichten, waren die im Folgenden angegebenen:

Patienten ohne IGF-1 vor HSZT wurden häufiger autolog transplantiert (44 %: 28 %) und hatten seltener einen MFD (12 %: 18 %), MUD (11 %: 22 %) oder MMFD (31 %: 33 %). Dies kann zu der höheren Mortalität bei Fehlen von IGF-1 vor HSZT beitragen: Die Mortalität der Gesamtkohorte lag bei autologer HSZT bei 56 %, bei einem MFD bei 41 %, MUD bei 48 % und MMFD bei 64 %. Aus der Anzahl an HSZTs pro Art der Spende ergab sich für die Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT eine Spender-abhängige Mortalität von 62 %, wohingegen diese für die Gruppe mit IGF-1 vor HSZT nur 54 % betrug.

Der größere Anteil autolog transplantierte Patienten in der Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT beruht darauf, dass das Therapieprotokoll für diese Art der HSZT erst seit circa 2010 IGF-1-Messungen vorsieht und IGF-1 deshalb zuvor nur sporadisch bestimmt wurde.

Der Anteil an Transplantationen in den fünf Zeiträumen unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$). Die größte Diskrepanz gab es für den Zeitraum vor 1995: 37 % der Patienten ohne IGF-1 vor HSZT und nur 8 % der Patienten mit IGF-1 vor HSZT wurden vor 1995 transplantiert. Die Bestimmung von IGF-1 war zu dieser Zeit noch nicht so weitreichend etabliert und wurde häufiger versäumt.

Diskussion

Da sich die Überlebenszeitkurven und die Gesamtmortalität bei HSZT vor 1995 jedoch nicht signifikant vom Outcome der HSZTs ab 1995 unterschieden, kann dies die höhere Mortalität der Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT nicht erklären.

Innerhalb der Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT traten deutlich seltener CMV-Virämien auf (2 %: 15 %; $p = 0,001$). Ursächlich dafür könnte der hohe Anteil an autologen HSZTs in dieser Gruppe gewesen sein. Die deutlich niedrige Inzidenz von CMV-Virämien bei autologer HSZT im Vergleich zu allogener HSZT stimmt mit bereits durchgeführten Studien überein (452). Eine Ursache für die höhere Mortalität der Gruppe ohne IGF-1 vor HSZT lässt sich hieraus nicht ableiten.

Zusammenfassend kann der höhere Anteil autologer HSZTs als Ursache für das geringfügig schlechtere Outcome bei nicht vorhandenem IGF-1 vor HSZT konstatiert werden. Das Patientenkollektiv mit IGF-1 vor HSZT unterschied sich folglich durch den geringeren Anteil autologer HSZTs vom Gesamtkollektiv aller bis 2014 in Tübingen aufgrund onkologischer Erkrankung stammzelltransplantierte Kinder und Jugendlicher. Autolog transplantierte Patienten waren dennoch auch in der Gruppe mit IGF-1 vor HSZT in nicht unerheblicher Anzahl vertreten (28 %). In welchem Maß die Korrelation von Serum-IGF-1 mit Parametern zum Outcome davon abhängt, ob eine autologe oder eine allogene HSZT erfolgt ist, ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Der durch das Fehlen von IGF-1 vor HSZT bei 89 Kindern entstandene Bias kann demnach als wenig relevant angesehen werden. Weitere Studien könnten mögliche Unterschiede des Einflusses von IGF-1 zwischen autolog und allogenen transplantierten Patienten prüfen.

4.6 Limitationen

Einige Limitationen, bedingt durch das methodische Vorgehen und das Studienkonzept, sollten bei der Interpretation der Ergebnisse und möglichen Schlussfolgerungen berücksichtigt werden.

4.6.1 *Retrospektives Studienkonzept*

Aufgrund der Notwendigkeit einer möglichst langen Nachbeobachtungszeit und einer hohen Anzahl an Probanden wurde die vorliegende Studie retrospektiv konzipiert. So war es möglich, ein Follow-Up von bis zu 32 Jahren zu generieren und Patienten mit HSZTs über einen Zeitraum von 27 Jahren einzuschließen. Das retrospektive Studienkonzept birgt jedoch auch einige Nachteile.

Zum Zeitpunkt der HSZT war die Teilnahme der Patienten an einer derartigen Studie nicht absehbar. Daraus resultiert, dass nicht für alle Patienten die in dieser Studie ausgewerteten Parameter vollständig erhoben wurden. Im Fall einer prospektiven Datenerhebung hätte Einfluss auf die Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3, die Erfassung von Transplant-Parametern sowie die Diagnostik und Dokumentation von Komplikationen genommen werden können. Darüber hinaus wäre eine deutlich konsequentere Nachbeobachtung möglich gewesen. Das Follow-Up konnte dank der Kooperation mit dem Kinderkrebsregister Mainz erweitert werden. Im Fall des Versterbens blieb die Todesursache jedoch häufig unbekannt. Um die Nachbeobachtung zu verbessern, hätte ein aktives Erfragen des Zustands der Patienten, beispielsweise durch Kontaktierung der Familie erfolgen können. Vermutlich wäre dies jedoch mangels aktueller Kontaktdaten meist nicht möglich gewesen und hätte aufgrund der hohen Mortalität nach HSZT zu einer Belastung der Familien und einer Verzerrung der Ergebnisse geführt. Eine Auskunft über den Patienten wäre bei dessen Versterben denkbar seltener erfolgt.

Obgleich einer relativ großen Studienkohorte mit 587 analysierten Datensätzen ergaben sich bei der Unterteilung in mehrere Gruppen oder der Untersuchung seltener Ereignisse niedrige Fallzahlen. Somit war die statistische Power bei einigen Berechnungen zu niedrig, um einen vermuteten Zusammenhang zu beweisen.

Zudem besteht die Möglichkeit, dass Ergebnisse durch mangelnde, unvollständige oder fehlerhafte Dokumentation verfälscht wurden. Aufgrund des retrospektiven Studienkonzepts musste bei der Datenerhebung auf Unterlagen zurückgegriffen werden, deren Richtigkeit nicht garantiert werden konnte. Die Diagnose von Transplant-Komplikationen erfolgte nach den zum Zeitpunkt des Auftretens angewandten Kriterien und nicht nach einem vor Beginn der Studie einheitlich festgelegten Protokoll.

Des Weiteren ist zu beachten, dass sich über den Zeitraum von 1987 bis 2014 weitreichende Fortschritte und Veränderungen im Bereich der HSZT ereigneten. Diese umfassen unter anderem die Erweiterungen der Indikationen zu HSZT, Neuerungen bezüglich der Vorbehandlung des Transplantats und der Immunsuppression, die Implementierung neuer diagnostischer Kriterien für Transplant-Komplikationen sowie die Optimierung der Behandlung und Prophylaxe von Komplikationen der Grunderkrankung und der Therapie. Die Probanden waren somit stetig neuen äußeren Faktoren ausgesetzt, welche Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten.

4.6.2 Aussagekraft von Serum-IGF-1

Zu diskutieren ist die Aussagekraft von Serum-IGF-1 über das Ausmaß des dem Organismus tatsächlich wirksam zur Verfügung stehenden IGF-1. Hierbei sind der lokal produzierte, nicht in der Blutbahn zirkulierende IGF-1 und die Rolle des freien IGF-1 von Bedeutung.

Viele Funktionen des Wachstumsfaktors werden durch dessen endokrinen Anteil vermittelt und können bei Mangelzuständen nicht durch lokale Produktion kompensiert werden. Dazu gehören die Aufrechterhaltung der Knochenstruktur und des Gleichgewichts der Faktoren der GH-IGF-1-Achse, die Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sowie auf den Blutdruck (55, 453).

Diskussion

Niedriger Serum-IGF-1 muss allerdings nicht zwingend mit einer geringeren Wirkung von IGF-1 in bestimmten Geweben einhergehen: Genetisch manipulierte Mäuse ohne hepatische IGF-1 Produktion wiesen zwar stark reduzierten Serum-IGF-1, jedoch keine Beeinträchtigung der Wundheilung und überdies höhere Spiegel an IGF-1-mRNA im Skelettmuskel und Fettgewebe auf. (454, 455).

Die Bestimmung von Serum-IGF-1 erfolgte nach Lösung des Wachstumsfaktors von Bindeproteinen. Diese gebräuchliche Methode erfasst sowohl freien als auch gebundenen IGF-1. Jedoch kann ausschließlich ungebundener IGF-1 mit Rezeptoren interagieren, weshalb Faktoren, welche dessen Konzentration verändern, die Wirkung von IGF-1 beeinflussen. Es wird ein eindeutiger positiver Zusammenhang zwischen der Aktivität der Protease PAPP-A, welche IGF-1 in die freie Form überführt, und den Effekten von IGF-1 beobachtet (456–458). Dies unterstreicht, dass IGF-1 nur nach Lösung aus dem Komplex mit den IGFBP und ALS wirksam ist. Patienten mit ALS-Defizienz weisen jedoch meist ein geringeres Wachstum mit schlechtem Ansprechen auf die Therapie mit Wachstumshormon sowie weitere, mit geringer Wirkung von IGF-1 assoziierte Phänomene auf (459). Bei diesen Patienten ist die Formation eines Ternärkomplex zwischen IGF-1, IGFBP-3 und ALS gestört. Daraus resultiert eine erheblich geringere Halbwertszeit von IGF-1, da dieser in seiner freien Form deutlich schneller abgebaut wird. Ein Gleichgewicht zwischen IGF-1, IGFBP-3, ALS und Proteasen, welche die Komplexe spalten, ist folglich unerlässlich für die physiologische Wirkung von IGF-1. Das Verhältnis von IGF-1 zu IGFBP-3 verändert sich während des Alterungsprozesses und ist bei Überschuss von GH signifikant höher (460). Demnach könnte dieses Gleichgewicht insbesondere bei speziellen äußeren Bedingungen oder körperlichen Zuständen gestört sein, sodass die separate Bestimmung der freien Form genauer auf die Bioaktivität von IGF-1 schließen lässt (461).

Die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten IGF-1-Spiegel beruhten auf dessen Messung im Serum, ohne Differenzierung zwischen der gebundenen und der freien Form.

Diese erlaubte die Beobachtung signifikanter Korrelationen zwischen IGF-1 und dem Auftreten vaskulärer Transplant-Komplikationen sowie Parametern zum Outcome nach HSZT. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Bestimmung von lokalem oder ungebundenem IGF-1 einen Bezug zu weiteren Transplant-Komplikationen sowie insgesamt stärkere Zusammenhänge aufdecken könnte.

4.6.3 Ambivalente Effekte von IGF-1 im Kontext der Onkologie

Die Fragestellung dieser Arbeit leitete sich aus der Annahme ab, dass Serum-IGF-1 die körperlichen Ressourcen für die Bewältigung der Herausforderungen durch die Krebserkrankung und die HSZT anzeigen kann. Dies würde eine bessere Prognose bei hohem Serum-IGF-1 begründen. Ebenso bekannt sind jedoch in diesem Kontext gegensätzliche, krebserregende Eigenschaften von IGF-1 (462–464), welche die Aussagekraft von Serum-IGF-1 als prognostischem Marker limitieren könnten:

Ein gesteigertes Risiko für die Entstehung bestimmter Tumorentitäten bei höherem Serum-IGF-1 wurde, wie in der Einleitung dieser Arbeit genauer beschrieben, vielfach nachgewiesen. Studien zur Prognose bei schon bestehender Krebserkrankung beziehen sich hingegen meist nicht auf endokrinen IGF-1, sondern auf die Expression von Komponenten der GH-IGF-1-Achse im Tumorgewebe. Verhältnismäßig umfangreich ist die Studienlage zu Brustkrebs mit einer Tendenz zu geringerer Progressionsrate und weniger aggressiven Tumoren bei niedrigem IGF-1 (465), jedoch besteht insgesamt keine starke Evidenz für den Einfluss von Serum-IGF-1 auf den Progress oder das Rezidivieren von Neoplasien (466, 467).

Überdies ist zu beachten, dass Tumorzellen dazu in der Lage sind, selbst IGF-1 zu produzieren und zu sezernieren (468, 469). Folglich könnte ein hoher IGF-1-Spiegel Abbild einer hohen Tumoraktivität sein. Gegen diese Überlegung spricht, dass lokal durch den Tumor produzierter IGF-1 überwiegend auto- und parakrin agiert und nicht in relevantem Ausmaß in die Blutbahn gelangt (469, 470).

Auch die in unserer Patientenkohorte im Mittel sehr niedrigen IGF-1-Spiegel vor HSZT (-1,67 SDS; SD 1,54) mit einer Range bis 2,5 SDS lassen nicht darauf schließen, dass bei diesen Kindern und Jugendlichen eine gesteigerte IGF-1-Synthese durch maligne Zellen maßgeblichen Einfluss auf den endokrin zirkulierenden IGF-1 hatte.

Zusammenfassend lässt sich Serum-IGF-1 als ein von der lokalen Produktion relativ unabhängiger Parameter beschreiben, dessen Einfluss auf den Verlauf onkologischer Erkrankungen nicht umfassend gesichert ist. Dass die Eignung von IGF-1 als prognostischem Marker für das Überleben nach HSZT durch dessen krebsfördernde Eigenschaften begrenzt sein könnte, ist nicht gänzlich auszuschließen.

4.6.4 Einflussfaktoren auf Serum-IGF-1

Da der IGF-1 -Spiegel von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren abhängt und die Konzentrationen im Serum von gesunden Probanden ein breites Spektrum aufweisen, ist es unerlässlich einen gemessenen Wert unter Berücksichtigung des Kontextes zu beurteilen.

Das chronologische Alter gilt als wichtiger Einflussfaktor auf Serum-IGF-1, weswegen altersspezifische Referenzwerte zur Beurteilung mittels SDS verwendet werden. Auch für diese Arbeit wurde der altersentsprechende SDS berechnet, um die IGF-1-Spiegel bei Einschluss von Patienten zwischen null und einschließlich 18 Jahren vergleichen zu können. Es ist anerkannt, dass sich auch der Pubertätsstatus nicht unerheblich auf Serum-IGF-1 auswirkt (471). Da für $n = 139$ Patienten keine Informationen zum Pubertätsstadium ermittelt werden konnten, wurde der SDS von IGF-1 in dieser Studie jedoch nicht an das Pubertätsstadium angepasst. Das Einbeziehen des pubertären Status in die Berechnung des SDS hätte eine genauere Beurteilung von IGF-1 ermöglichen können. Bei $n = 182$ von insgesamt $n = 498$ Patienten mit IGF-1 vor HSZT wäre die Beurteilung von IGF-1 möglicherweise anders ausgefallen, da diese aufgrund ihres Alters (über zehn Jahre) unter dem Einfluss der pubertären Entwicklung standen.

Diskussion

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie war vergleichsweise inhomogen, da nicht zwischen den onkologischen Erkrankungen differenziert wurde, um eine möglichst große Kohorte zu erhalten.

In dieser Arbeit wurden die Daten mittels univarianter Analysemethoden dargestellt und untersucht. Eine Analyse mehrerer Variablen würde eine interessante Ergänzung zu diesen Berechnungen darstellen, da die eingeschlossenen Patienten vielen unterschiedlichen, möglicherweise voneinander abhängigen Faktoren unterlagen, welche Serum-IGF-1 und das Outcome nach Transplantation beeinflussen konnten. Dazu zählen unter anderem die sehr vielfältigen Grunderkrankungen, die Anzahl der insgesamt erfolgten HSZTs, die Art der HSZT sowie das Alter bei HSZT.

Durch den Einsatz multivarianter Analysemethoden könnten Beziehungen zwischen den Variablen erkannt und weitere wichtige Einflussfaktoren herausgefiltert werden. Hierfür wäre eine multizentrische Studie mit großer Patientenzahl am besten geeignet, da diese eine ausreichende statistische Power ermöglichen kann.

4.7 Positive Besonderheiten

Die vorliegende Arbeit untersucht einen bisher kaum erforschten Zusammenhang. IGF-1 als Faktor bei der Entstehung entarteten Gewebes sowie dessen Bedeutung im Prozess des Alterns sind in der Fachliteratur umfassend beleuchtet. Die Recherche nach Studien mit ähnlichen Fragestellungen ergab allerdings keine Publikationen, welche die Aussagekraft von Serum-IGF-1 im Kontext des Überlebens nach HSZT prüften. Dieser Ansatz entstand durch Übertragung von Erkenntnissen endokrinologischer Grundlagenforschung auf bisher bekannte, das Outcome nach HSZT bestimmende Faktoren und könnte die Basis für weitere Studien in diesem Bereich darstellen.

Das Outcome nach HSZT wurde nicht allein im Hinblick auf das Gesamtüberleben, sondern auch differenziert nach Todesursachen (TRM/Rezidiv oder Progress der Grunderkrankung) sowie bezüglich des Auftretens von Transplant-Komplikationen beurteilt. Dies ermöglichte eine differenziertere Beleuchtung von Serum-IGF-1 in seiner Rolle als prognostischem Faktor bei HSZT und die Beobachtung einer stärkeren Korrelation mit der TRM und dem Risiko für die Komplikationen VOD und TMA.

Mit insgesamt 587 eingeschlossenen Patienten und 498 Patienten mit IGF-1 vor HSZT war die Studienkohorte insbesondere bei monozentrischem Konzept vergleichsweise groß. Auch die Nachbeobachtungszeit fiel mit mindestens fünf Jahren (bei HSZT 2014) umfangreich aus, weswegen nicht nur Daten zum unmittelbaren Verlauf nach HSZT vorhanden waren. Aufgrund der Nachsorgepläne der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und dank der erfolgten Kooperation mit dem Kinderkrebsregister Mainz war der Status von 94 % beziehungsweise 83 % der Patienten fünf sowie zehn Jahre nach HSZT bekannt.

Diskussion

Eine Stärke des monozentrischen Studienkonzepts liegt darin, dass alle endokrinologischen Parameter im selben Labor bestimmt und auf Basis der dort spezifischen Referenzwerte validiert wurden. Besonders bei der Bestimmung und Beurteilung von IGF-1 kann die Verwendung unterschiedlicher Assays und Referenzwerte erhebliche Abweichungen verursachen (472, 473).

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei der Patientenkohorte der vorliegenden Studie korrelierten das Gesamtüberleben, die TRM sowie die Transplant-Komplikationen VOD und TMA mit Serum-IGF-1 vor HSZT. Es bedarf ergänzender Forschung, um diese Ergebnisse zu bestätigen, die gefundenen Zusammenhänge genauer zu charakterisieren und kausale Abhängigkeiten zu beweisen. Durch weitere Erkenntnisse könnte IGF-1 einen Stellenwert im Rahmen der HSZT erlangen und zu Fortschritten in Prävention, Diagnostik oder Therapie für Erkrankungen mit Indikation zur HSZT beitragen.

Der hier untersuchte prognostischen Marker war Serum-IGF-1, jedoch könnte für die Entwicklung von Transplant-Komplikationen und anderen unerwünschten Ereignissen, welche den Erfolg einer HSZT negativ beeinflussen, der lokal vorhandene IGF-1 bedeutsamer sein. Interessant wäre demzufolge die Bestimmung von IGF-1 lokal in durch eine HSZT stark beanspruchtem Gewebe wie zum Beispiel dem Gastrointestinaltrakt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen lokalem und endokrinem IGF-1 sowie zwischen lokalem IGF-1 vor HSZT und dem Outcome inklusive Transplant-Komplikationen sollte näher beleuchtet werden. Dies könnte in einer genaueren Beurteilung der Eignung von endokrinem IGF-1 und in einer Erkennung weiterer IGF-1-abhängiger Komplikationen resultieren.

Serum-IGF-1 gilt als anerkannter Parameter zur Beurteilung der GH-IGF-1-Achse. In Situationen, in welchen die Faktoren, die dessen Bioverfügbarkeit beeinflussen, verändert sind, ist die Aussagekraft von Serum-IGF-1 allerdings limitiert. Bei einer malignen Erkrankung unterliegt der Organismus einer Vielzahl pathologischer Prozesse, weshalb Serum-IGF-1 nicht notwendigerweise freien, wirksamen IGF-1 widerspiegeln muss. Aufschlussreich wäre folglich eine Evidenz dazu, inwiefern Serum-IGF-1 bei Kindern und Jugendlichen, welche unmittelbar vor einer HSZT stehen, die Konzentration von freiem IGF-1 abbildet.

Diskussion

Freier IGF-1 sollte separat bestimmt und dessen Korrelation mit gebundenem Serum-IGF-1 (frei und gebunden) und sowie Parametern zum Outcome nach HSZT untersucht werden.

Die TRM war in dieser Studie in Abhängigkeit des SDS von IGF-1 vor HSZT signifikant unterschiedlich. Sehr niedrige, hoch pathologische IGF-1-Spiegel, abgebildet durch die IGF-1 Dezile 1, gingen mit einem deutlich geringeren Gesamtüberleben nach HSZT einher. Zudem traten die transplantationsassoziierten vaskulären Komplikationen VOD und TMA bei niedrigem Serum-IGF-1 vor HSZT signifikant häufiger auf. Diese Ergebnisse räumen die Vorstellung ein, Serum-IGF-1 stünde mit schlechteren Voraussetzungen für das Outcome nach HSZT in Verbindung. Ungewiss bleibt jedoch, ob niedriger Serum-IGF-1 ausschließlich den Indikator oder auch die Ursache für eingeschränkte körperliche Ressourcen darstellt. Sollte stark reduzierter Serum-IGF-1 eine direkte Ursache sein, könnte dies therapeutische Relevanz haben.

Weischendorff et al. diskutieren auf Basis der von ihnen beobachteten höheren Inzidenz von VOD bei niedrigem IGF-1 und IGFBP-3 vor HSZT eine prophylaktische Behandlung mit rekombinatem humanen IGF-1 (rhIGF-1) bei niedrigen IGF-1-Serumspiegeln (424, 425). Die Gabe von rhIGF-1 oder eines Kombinationspräparates aus rhIGF-1 und rekombinatem IGFBP-3 könnte auch die Inzidenz von TMA senken und bei besonders niedrigem Serum-IGF-1 vor HSZT das Gesamtüberleben verbessern. Kritisch zu begutachten sind in diesem Kontext die potentiellen Nebenwirkungen einer Gabe von rhIGF-1 und insbesondere im Rahmen von HSZTs bei onkologischer Erkrankung das mögliche Risiko kanzerogener Effekte von IGF-1 (424, 425).

Bisher findet rhIGF-1 Anwendung in der Therapie von Kindern mit sehr geringer Endgrößenprognose aufgrund von schwerem, primärem IGF-1-Mangel. Auch bei Kindern, welche unter Behandlung eines Wachstumshormonmangels Antikörper gegen GH gebildet haben, stellt diese Therapie eine Option dar. Ranke et al. beleuchten in einer Übersichtsarbeit Faktoren und Risiken, die bei der therapeutischen Anwendung von rhIGF-1 zu berücksichtigen sind.

Diskussion

Ein wesentliches unerwünschtes Ereignis, induziert durch Gabe von rhIGF-1, sind Hypoglykämien, welche jedoch durch Mahlzeiten vor der Injektion von rhIGF-1 vermieden werden können. Des Weiteren können eine meist vorübergehende Flüssigkeitsretention, symptomatisch durch Kopfschmerzen, benigne intrakranielle Hypertension und Papillenödeme sowie eine Zunahme des Lymph- und Fettgewebes, auftreten. Die Autoren bewerten das Risiko der Therapie mit rhIGF-1 bei bislang unklarer Rolle von IGF-1 in der Entwicklung von Malignomen vor dem Hintergrund des Mangels an alternativen Therapien als vertretbar, sofern IGF-1-Serumspiegel oberhalb der Referenzwerte vermieden werden (474). Aktuellere Studien belegen ebenfalls eine akzeptable Rate an unerwünschten Ereignissen in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der rhIGF-1 Therapie von kleinwüchsigen Kindern (475).

Bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientenkohorte bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der IGF-1 Quartile und der durch Rezidiv oder Progress der Neoplasie bedingten Mortalität. Wie einleitend beschrieben, wird gegenwärtig jedoch die Begünstigung der Entstehung von bestimmten Tumorentitäten durch hohe Spiegel von IGF-1 im Gewebe oder im Serum angenommen (262). Ob allein die Anhebung des IGF-1-Spiegels in den Referenzbereich mittels Gabe von rhIGF-1 das Risiko für die Entstehung von Malignomen erhöht, kann nicht abschließend beurteilt werden. Da die Zulassung erst 2005 in den USA beziehungsweise 2007 in Europa erfolgte, ist bisher keine zuverlässige Bewertung der Langzeitsicherheit möglich.

Die prophylaktische Anwendung von rhIGF-1 vor HSZT mit dem Ziel der Normalisierung des IGF-1-Serumspiegels erscheint bei niedrigem Ausgangswert eine naheliegende Option zur Optimierung der körperlichen Ressourcen vor HSZT. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um genauere Kenntnisse über Grundlagen und Voraussetzungen für die Anwendung von rhIGF-1 zu erhalten. Verlässliche Untersuchungen zum Ausmaß der Risiken der Therapie mit rhIGF-1 im Kontext einer onkologischen Erkrankung sind hierbei unerlässlich.

Diskussion

Des Weiteren sind genauere Daten darüber notwendig, inwiefern rhIGF-1 das Risiko für die Entwicklung von transplantationsassoziierten Gefäßerkrankungen tatsächlich relevant senken und bei besonders niedrigem Serum-IGF-1 die Gesamtprognose verbessern kann. Die Optimierung des Outcomes nach HSZT durch Therapie mit rhIGF-1 ist nur möglich, wenn niedriges Serum-IGF-1 auch eine direkte Ursache und nicht nur ein Abbild schlechterer körperlicher Voraussetzungen darstellt.

Diese Studie ermöglichte erste Einblicke zu bislang kaum oder noch nicht untersuchten Gesichtspunkten. Die Ergebnisse und daraus resultierende Überlegungen müssen selbstverständlich durch weiterführende Forschung überprüft werden. Sie werfen eine Vielzahl neuer Fragestellungen auf und bieten somit die Möglichkeit, mit der tiefergehenden Untersuchung der Rolle von IGF-1 im Kontext der HSZT zu beginnen.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersuchte die Bedeutung von Serum-IGF-1 für das Outcome nach HSZT bei onkologischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Ziel war es, eine mögliche Relevanz der Höhe des IGF-1-Serumspiegels für das Überleben und das Auftreten von Transplant-Komplikationen aufzuzeigen und die Aussagekraft des Wachstumsfaktors als prognostischen Marker zu prüfen. Die Fragestellung basiert auf der Erfahrung, dass ein beeinträchtigter körperlicher Zustand sowohl den Therapieerfolg nach HSZT negativ beeinflussen als auch mit niedrigeren IGF-1-Serumspiegeln einhergehen kann.

Die hierzu durchgeführte retrospektive Studie bezog alle pädiatrischen Patienten im Alter von null bis einschließlich 18 Jahre, die zwischen 1987 und 2014 in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen aufgrund von onkologischer Erkrankung eine oder mehrere HSZT erhielten, ein. Erhoben wurden patientenspezifische Daten, Parameter der HSZT inklusive Transplant-Komplikationen sowie Serum-IGF-1 und IGFBP-3 mit zugehörigem SDS vor HSZT und im Verlauf. Möglichst aktuelle Informationen zum Zustand der Patienten wurden aus der Dokumentation von Konsultationen der Patienten im Rahmen der Nachsorge oder anderer Vorstellungen am Universitätsklinikum Tübingen sowie Meldungen an das Kinderkrebsregister Mainz gewonnen. Zur Auswertung der Daten wurde das Studienkollektiv in Abhängigkeit des Risikos der Grunderkrankung den vier Risikogruppen A-D zugeordnet und es erfolgte eine Unterteilung bezüglich der Höhe des IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegels vor HSZT in Quartile beziehungsweise Dezile.

Zusammenfassung

Die Auswertung der Daten zum aktuellen Zustand der Patienten ergab eine erfreuliche Vollständigkeit mit 96, 94 und 83 % drei, fünf und zehn Jahre nach HSZT. Bei insgesamt 587 eingeschlossenen Studienteilnehmern lag zu 89 kein IGF-1 vor HSZT vor.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 54,5 % (n = 320) der Patienten als verstorben dokumentiert. Die Ein-, Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensrate betrug 63, 53 und 47 %. Im Mittel lag der SDS von IGF-1 vor HSZT bei -1,67 sowie ein und zwei Jahre nach HSZT bei -1,52 und -1,39. Der Mittelwert des SDS von IGFBP-3 vor HSZT war -1,22. Diese Ergebnisse bekräftigten die Vermutung pathologisch niedriger IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel bei den in die Studie eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen und die auch heute noch hohe Mortalität, für welche maßgeblich die ersten fünf Jahre nach HSZT von Bedeutung sind. Für die Risikogruppen A-D waren die Überlebenszeitkurven signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) und der Anteil als verstorben erfasster Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung nahm in etwa die erwarteten Werte an (47: 51: 68: 92 %).

Die IGF-1 Quartile 1-4 unterschieden sich signifikant bezüglich der TRM ($p = 0,027$) sowie der Häufigkeit des Auftretens der Transplant-Komplikationen VOD (12: 12: 1: 3 %; $p < 0,001$) und TMA (5: 2: 0: 0 %; $p = 0,004$). Die IGF-1 Dezile 1 wies, verglichen mit den Dezilen 2-10, eine signifikant abweichende Überlebenszeitkurve ($p = 0,042$) mit einem höheren Anteil zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorbener Patienten (65: 51 %) und erheblich kürzerer medianer Überlebenszeit (12: 68 Monate) auf. Auch zwischen den IGFBP-3 Quartilen 1-4 war die TRM signifikant verschieden, zeigte allerdings einen nicht linearen Zusammenhang mit der Höhe des Serum-IGFBP-3 ($p = 0,017$).

IGF-1 konnte im Kollektiv dieser Studie folglich als prognostischer Faktor für die TRM sowie die Transplant-Komplikationen VOD und TMA und bei besonders niedrigen Spiegeln auch für das Gesamtüberleben konstatiert werden. Sollten diese Beobachtungen in größeren Studien reproduzierbar sein und Kausalitäten belegt werden können, ließen sich diagnostische und therapeutische Konsequenzen ableiten. Der Serumspiegel von IGF-1 vor HSZT könnte in die Abschätzung des Transplant-assoziierten Risikos und die Entscheidung für oder gegen bestimmte prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen einfließen. Unter Beachtung von Bedenken zur Sicherheit, insbesondere bezüglich maligner Veränderungen, könnte zudem bisher hauptsächlich bei bestimmten Wachstumsstörungen angewandter rhIGF-1 auch eine Bedeutung im Kontext der HSZT erlangen.

Zusammenfassend erlaubt diese Arbeit erste Erkenntnisse zu einer möglichen Korrelation zwischen IGF-1 und dem Outcome nach HSZT. Sie kann die Basis für weitere Forschung auf diesem Gebiet darstellen.

6 Literatur

1. LeRoith D, Roberts CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* 2003; 195(2):127–37. doi: 10.1016/S0304-3835(03)00159-9.
2. LeRoith D, Baserga R, Helman L, Roberts CT. Insulin-like growth factors and cancer. *Ann Intern Med* 1995; 122(1):54–9. doi: 10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00009.
3. Hansen M, Flatt T, Aguilaniu H. Reproduction, Fat Metabolism, and Life Span: What Is the Connection? *Cell Metabolism* 2014; 19(6):1066. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.017.
4. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253(8):2769–76.
5. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Letters* 1978; 89(2):283–6. doi: 10.1016/0014-5793(78)80237-3.
6. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13(4):113–70. doi: 10.1016/S1096-6374(03)00038-8.
7. Rosenbloom AL. Die Physiologie des Wachstums. *Ann Nestlé [Ger]* 2007; 65(3):99–110. doi: 10.1159/000163024.
8. Froesch ER, Hussain MA, Schmid C, Zapf J. Insulin-like Growth Factor I: Physiology, Metabolic Effects and Clinical Uses. *Diabetes Metab. Rev.* 1996; 12(3):195–215. doi: 10.1002/(SICI)1099-0895(199610)12:3<195::AID-DMR164>3.0.CO;2-G.
9. Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1993; 55:131–53. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.001023.
10. Klapper DG, Svoboda ME, van Wyk JJ. Sequence analysis of somatomedin-C: confirmation of identity with insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1983; 112(6):2215–7. doi: 10.1210/endo-112-6-2215.
11. Brissenden JE, Ullrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature* 1984; 310(5980):781–4. doi: 10.1038/310781a0.
12. Tricoli JV, Rall LB, Scott J, Bell GI, Shows TB. Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12. *Nature* 1984; 310(5980):784–6. doi: 10.1038/310784a0.
13. Duguay SJ. Post-translational processing of insulin-like growth factors. *Horm Metab Res* 1999; 31(2-3):43–9. doi: 10.1055/s-2007-978697.

14. Philippou A, Maridaki M, Pneumaticos S, Koutsilieris M. The complexity of the IGF1 gene splicing, posttranslational modification and bioactivity. *Mol Med* 2014; 20:202–14. doi: 10.2119/molmed.2014.00011.
15. Zhang J, Whitehead RE, Underwood LE. Effect of fasting on insulin-like growth factor (IGF)-IA and IGF-IB messenger ribonucleic acids and prehormones in rat liver. *Endocrinology* 1997; 138(8):3112–8. doi: 10.1210/endo.138.8.5348.
16. Baxter RC, Binoux M, Clemmons DR, Conover C, Drop S, Holly J et al. Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) superfamily. *Growth Hormone & IGF Research* 1998; 8(3):273–4. doi: 10.1016/S1096-6374(98)80120-2.
17. Baxter RC. Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor-binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(5):1347–53. doi: 10.1210/jcem-70-5-1347.
18. Baxter RC, Martin JL. Structure of the Mr 140,000 growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex: determination by reconstitution and affinity-labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(18):6898–902. doi: 10.1073/pnas.86.18.6898.
19. Rechler MM. Insulin-like Growth Factor Binding Proteins. In: : Elsevier; 1993. S. 1–114 (Vitamins & Hormones).
20. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997; 18(6):801–31. doi: 10.1210/edrv.18.6.0321.
21. Collett-Solberg PF, Cohen P. THE ROLE OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEINS AND THE IGFBP PROTEASES IN MODULATING IGF ACTION. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25(3):591–614. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70342-X.
22. Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol* 1994; 142(3):407–15. doi: 10.1677/joe.0.1420407.
23. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, Kamarei M, Giudice LC, Rosenfeld RG. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(4):1046–53. doi: 10.1210/jcem.75.4.1383255.
24. Yamanaka Y, Fowlkes JL, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y. Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) binding to human breast cancer cells: kinetics of IGFBP-3 binding and identification of receptor binding domain on the IGFBP-3 molecule. *Endocrinology* 1999; 140(3):1319–28. doi: 10.1210/endo.140.3.6566.
25. Andress DL. Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) stimulates phosphorylation of the IGFBP-5 receptor. *Am J Physiol* 1998; 274(4):E744–50. doi: 10.1152/ajpendo.1998.274.4.E744.

26. Schedlich LJ, Le Page SL, Firth SM, Briggs LJ, Jans DA, Baxter RC. Nuclear import of insulin-like growth factor-binding protein-3 and -5 is mediated by the importin beta subunit. *J Biol Chem* 2000; 275(31):23462–70. doi: 10.1074/jbc.M002208200.
27. Lee H-Y, Chun K-H, Liu B, Wiehle SA, Cristiano RJ, Hong WK et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 inhibits the growth of non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62(12):3530–7.
28. Perks CM, McCaig C, Clarke JB, Clemmons DR, Holly J. Effects of a non-IGF binding mutant of IGFBP-5 on cell death in human breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 294(5):995–1000. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00570-3.
29. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002; 23(6):824–54. doi: 10.1210/er.2001-0033.
30. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(8):2534–42. doi: 10.1210/jcem.80.8.7543116.
31. Arany E, Afford S, Strain AJ, Winwood PJ, Arthur MJ, Hill DJ. Differential cellular synthesis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 within human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1871–6. doi: 10.1210/jcem.79.6.7527416.
32. Chin E, Zhou J, Dai J, Baxter RC, Bondy CA. Cellular localization and regulation of gene expression for components of the insulin-like growth factor ternary binding protein complex. *Endocrinology* 1994; 134(6):2498–504. doi: 10.1210/endo.134.6.7515002.
33. Zimmermann EM, Li L, Hoyt EC, Pucilowska JB, Lichtman S, Lund PK. Cell-specific localization of insulin-like growth factor binding protein mRNAs in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278(3):G447-57. doi: 10.1152/ajpgi.2000.278.3.G447.
34. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(6):1610–6. doi: 10.1210/jcem.76.6.7684744.
35. Yamada PM, Lee K-W. Perspectives in mammalian IGFBP-3 biology: local vs. systemic action. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(5):C954-76. doi: 10.1152/ajpcell.00598.2008.
36. Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates. *Acta Endocrinol* 1989; 121(6):753–8. doi: 10.1530/acta.0.1210753.

37. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(8):436–46. doi: 10.1038/ncpendmet0244.
38. Hintz RL. 2 Plasma forms of somatomedin and the binding protein phenomenon. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1984; 13(1):31–42. doi: 10.1016/S0300-595X(84)80007-9.
39. Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B, Ørskov H. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Letters* 1994; 348(2):185–91. doi: 10.1016/0014-5793(94)00602-4.
40. Janssen JAMJL, van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Circulating free insulin-like growth-factor-I (IGF-I) levels should also be measured to estimate the IGF-I bioactivity. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(6):588–94. doi: 10.1007/BF03345225.
41. Rechler MM, Nissley SP. The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1985; 47:425–42. doi: 10.1146/annurev.ph.47.030185.002233.
42. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15(1):80–101. doi: 10.1210/edrv-15-1-80.
43. Müller-Esterl W. *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler - Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger*. 3. Aufl. 2018, Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum; 2018.
44. Jacobs S, Kull FC, Earp HS, Svoboda ME, van Wyk JJ, Cuatrecasas P. Somatomedin-C stimulates the phosphorylation of the beta-subunit of its own receptor. *J Biol Chem* 1983; 258(16):9581–4.
45. Kiess W, Blickenstaff GD, Sklar MM, Thomas CL, Nissley SP, Sahagian GG. Biochemical evidence that the type II insulin-like growth factor receptor is identical to the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. *J Biol Chem* 1988; 263(19):9339–44.
46. MacDonald RG, Pfeffer SR, Coussens L, Tepper MA, Brocklebank CM, Mole JE et al. A single receptor binds both insulin-like growth factor II and mannose-6-phosphate. *Science* 1988; 239(4844):1134–7. doi: 10.1126/science.2964083.
47. Pavelić J, Matijević T, Knezević J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family. *Indian J Med Res* 2007; 125(4):511–22.
48. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995; 16(2):143–63. doi: 10.1210/edrv-16-2-143.
49. Czech MP. Signal transmission by the insulin-like growth factors. *Cell* 1989; 59(2):235–8. doi: 10.1016/0092-8674(89)90281-X.

50. Schwander JC, Hauri C, Zapf J, Froesch ER. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. *Endocrinology* 1983; 113(1):297–305. doi: 10.1210/endo-113-1-297.
51. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81(3):935–9. doi: 10.1073/pnas.81.3.935.
52. Barton ER, Park S, James JK, Makarewich CA, Philippou A, Eletto D et al. Deletion of muscle GRP94 impairs both muscle and body growth by inhibiting local IGF production. *FASEB J* 2012; 26(9):3691–702. doi: 10.1096/fj.11-203026.
53. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(12):7088–92. doi: 10.1073/pnas.96.12.7088.
54. Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(13):7324–9. doi: 10.1073/pnas.96.13.7324.
55. Sjögren K, Jansson J-O, Isaksson OGP, Ohlsson C. A Model for Tissue-Specific Inducible Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) Inactivation to Determine the Physiological Role of Liver-Derived IGF-I. *ENDO* 2002; 19(3):249–56. doi: 10.1385/ENDO:19:3:249.
56. Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev* 2009; 30(5):494–535. doi: 10.1210/er.2009-0010.
57. Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, Rasmussen MH, Scheike T, Pedersen SA et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(12):4408–15. doi: 10.1210/jcem.83.12.5311.
58. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(2):425–43, vii-viii. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.017.
59. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16(1):3–34. doi: 10.1210/edrv-16-1-3.
60. Sell C, Baserga R, Rubin R. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and the IGF-I receptor prevent etoposide-induced apoptosis. *Cancer Res* 1995; 55(2):303–6.
61. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267(5203):1445–9. doi: 10.1126/science.7878463.

62. Klover P, Hennighausen L. Postnatal body growth is dependent on the transcription factors signal transducers and activators of transcription 5a/b in muscle: a role for autocrine/paracrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 2007; 148(4):1489–97. doi: 10.1210/en.2006-1431.
63. Schlechter NL, Russell SM, Spencer EM, Nicoll CS. Evidence suggesting that the direct growth-promoting effect of growth hormone on cartilage in vivo is mediated by local production of somatomedin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(20):7932–4.
64. Zhang M, Xuan S, Bouxsein ML, Stechow D von, Akeno N, Faugere MC et al. Osteoblast-specific knockout of the insulin-like growth factor (IGF) receptor gene reveals an essential role of IGF signaling in bone matrix mineralization. *J Biol Chem* 2002; 277(46):44005–12. doi: 10.1074/jbc.M208265200.
65. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29(5):535–59. doi: 10.1210/er.2007-0036.
66. Canalis E. Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980; 66(4):709–19. doi: 10.1172/JCI109908.
67. Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr Rev* 1996; 17(5):481–517. doi: 10.1210/edrv-17-5-481.
68. Smith OL, Wong CY, Gelfand RA. Influence of glucocorticoids on skeletal muscle proteolysis in normal and diabetic-adrenalectomized eviscerated rats. *Metabolism* 1990; 39(6):641–6. doi: 10.1016/0026-0495(90)90033-9.
69. Chrysis D, Underwood LE. Regulation of components of the ubiquitin system by insulin-like growth factor I and growth hormone in skeletal muscle of rats made catabolic with dexamethasone. *Endocrinology* 1999; 140(12):5635–41. doi: 10.1210/endo.140.12.7217.
70. Mitch WE, Bailey JL, Wang X, Jurkovitz C, Newby D, Price SR. Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting. *Am J Physiol* 1999; 276(5):C1132-8. doi: 10.1152/ajpcell.1999.276.5.C1132.
71. Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocr Rev* 2005; 26(7):916–43. doi: 10.1210/er.2004-0024.
72. Behl R, Kaul R. Insulin like growth factor 1 and regulation of ovarian function in mammals. *Indian J Exp Biol* 2002; 40(1):25–30.
73. l'Allemand D, Penhoat A, Blum W, Saez J. Is there a local IGF-system in human adrenocortical cells? This study was supported by grant AL 332/2-1 and 2-2, Deutsche Forschungs-Gemeinschaft. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140(1-2):169–73. doi: 10.1016/S0303-7207(98)00046-X.

74. Fryburg DA. Insulin-like growth factor I exerts growth hormone- and insulin-like actions on human muscle protein metabolism. *Am J Physiol* 1994; 267(2 Pt 1):E331-6. doi: 10.1152/ajpendo.1994.267.2.E331.
75. Fryburg DA, Jahn LA, Hill SA, Oliveras DM, Barrett EJ. Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. *J Clin Invest* 1995; 96(4):1722–9. doi: 10.1172/JCI118217.
76. Di Cola G, Cool MH, Accili D. Hypoglycemic effect of insulin-like growth factor-1 in mice lacking insulin receptors. *J Clin Invest* 1997; 99(10):2538–44. doi: 10.1172/JCI119438.
77. Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice. *J Clin Invest* 2004; 113(1):96–105. doi: 10.1172/JCI17763.
78. Blum WF, Schweizer R. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins. In: Ranke MB, Hrsg. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 3rd, revised and extended edition. Basel: S. Karger; 2003. S. 166–99 (Karger eBooks Non-Serials Collection 1997 - 2012).
79. Scavo LM, Karas M, Murray M, LEROITH D. Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3543–53. doi: 10.1210/jc.2003-031682.
80. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29(3):691–9. doi: 10.1161/01.hyp.29.3.691.
81. Izhar U, Hasdai D, Richardson DM, Cohen P, Lerman A. Insulin and insulin-like growth factor-I cause vasorelaxation in human vessels in vitro. *Coronary artery disease* 2000; 11(1):69–76. doi: 10.1097/00019501-200002000-00012.
82. Pete G, Hu Y, Walsh M, Sowers J, Dunbar JC. Insulin-like growth factor-I decreases mean blood pressure and selectively increases regional blood flow in normal rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 213(2):187–92. doi: 10.3181/00379727-213-44049.
83. Pete G, Dunbar JC. Regional blood flow dynamics in response to insulin and IGF-1 in diabetic animals. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20(1):67–83. doi: 10.3109/10641969809053207.
84. Erlandsson MC, Lyngfelt L, Åberg ND, Wasén C, Espino RA, Silfverswärd ST et al. Low serum IGF1 is associated with hypertension and predicts early cardiovascular events in women with rheumatoid arthritis. *BMC Med* 2019; 17(1):141. Verfügbar unter: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-019-1374-x>.

85. Denti L, Annoni V, Cattadori E, Salvagnini MA, Visioli S, Merli MF et al. Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. *Am J Med* 2004; 117(5):312–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.049.
86. Breit A, Miek L, Schredelseker J, Geibel M, Merrow M, Gudermann T. Insulin-like growth factor-1 acts as a zeitgeber on hypothalamic circadian clock gene expression via glycogen synthase kinase-3 β signaling. *J Biol Chem* 2018; 293(44):17278–90. doi: 10.1074/jbc.RA118.004429.
87. Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49(6):825–36.
88. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, van den Brande JL, van Wyk JJ. Somatomedin: proposed designation for sulphation factor. *Nature* 1972; 235(5333):107. doi: 10.1038/235107a0.
89. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19(6):717–97. doi: 10.1210/edrv.19.6.0353.
90. Daughaday WH. Growth hormone axis overview--somatomedin hypothesis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(7):537–40. doi: 10.1007/s004670000334.
91. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev* 1994; 15(3):369–90. doi: 10.1210/edrv-15-3-369.
92. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Fielder PJ, Diamond FB, Rosenfeld RG. Growth hormone receptor deficiency in Ecuador: clinical and biochemical phenotype in two populations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(2):417–23. doi: 10.1210/jcem.76.2.7679400.
93. Peng XD, Park S, Gadelha MR, Coschigano KT, Kopchick JJ, Frohman LA et al. The growth hormone (GH)-axis of GH receptor/binding protein gene-disrupted and metallothionein-human GH-releasing hormone transgenic mice: hypothalamic neuropeptide and pituitary receptor expression in the absence and presence of GH feedback. *Endocrinology* 2001; 142(3):1117–23. doi: 10.1210/endo.142.3.8005.
94. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5(4):391–5. doi: 10.1097/00075197-200207000-00007.
95. Merimee TJ, Rabinowitz D, Fineberg SE. Arginine-initiated release of human growth hormone. Factors modifying the response in normal man. *N Engl J Med* 1969; 280(26):1434–8. doi: 10.1056/NEJM196906262802603.
96. Yamashita S, Melmed S. Insulin regulation of rat growth hormone gene transcription. *J Clin Invest* 1986; 78(4):1008–14. doi: 10.1172/JCI112654.
97. Melmed S. Insulin suppresses growth hormone secretion by rat pituitary cells. *J Clin Invest* 1984; 73(5):1425–33. doi: 10.1172/JCI111347.

98. Imaki T, Shibasaki T, Shizume K, Masuda A, Hotta M, Kiyosawa Y et al. The effect of free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(2):290–3. doi: 10.1210/jcem-60-2-290.
99. Melmed S. Insulin-like growth factor I--a prototypic peripheral-paracrine hormone? *Endocrinology* 1999; 140(9):3879–80. doi: 10.1210/endo.140.9.7066.
100. Liu JL, Yakar S, LeRoith D. Mice deficient in liver production of insulin-like growth factor I display sexual dimorphism in growth hormone-stimulated postnatal growth. *Endocrinology* 2000; 141(12):4436–41. doi: 10.1210/endo.141.12.7825.
101. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996; 335(18):1363–7. doi: 10.1056/NEJM199610313351805.
102. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989; 124(3):1247–53. doi: 10.1210/endo-124-3-1247.
103. Isaksson OG, Jansson JO, Gause IA. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science* 1982; 216(4551):1237–9. doi: 10.1126/science.7079756.
104. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation* 1985; 29(3):195–8. doi: 10.1111/j.1432-0436.1985.tb00316.x.
105. Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. *Dev Biol* 2001; 229(1):141–62. doi: 10.1006/dbio.2000.9975.
106. Frystyk J. Utility of free IGF-I measurements. *Pituitary* 2007; 10(2):181–7. doi: 10.1007/s11102-007-0025-y.
107. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3):744–52. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126152.
108. Silbergeld A, Litwin A, Bruchis S, Varsano I, Laron Z. Insulin-like growth factor I (IGF-I) in healthy children, adolescents and adults as determined by a radioimmunoassay specific for the synthetic 53-70 peptide region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25(1):67–74. doi: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb03596.x.
109. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2):460–5. doi: 10.1210/jcem.81.2.8636250.

110. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Weltman A. Elements in the pathophysiology of diminished growth hormone (GH) secretion in aging humans. *ENDO* 1997; 7(1):41–8. doi: 10.1007/BF02778061.
111. Arvat E, Ceda GP, Di Vito L, Ramunni J, Gianotti L, Broglio F et al. Age-related variations in the neuroendocrine control, more than impaired receptor sensitivity, cause the reduction in the GH-releasing activity of GHRPs in human aging. *Pituitary* 1998; 1(1):51–8. doi: 10.1023/a:1009970909015.
112. Lissett CA, Shalet SM. The insulin-like growth factor-I generation test: peripheral responsiveness to growth hormone is not decreased with ageing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(2):238–45. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01703.x.
113. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5):1081–8. doi: 10.1210/jcem-73-5-1081.
114. Maggio M, Ble A, Ceda GP, Metter EJ. Decline in insulin-like growth factor-I levels across adult life span in two large population studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(2):182–3. doi: 10.1093/gerona/61.2.182.
115. Bartke A. Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health* 2019; 37(1):19–30. doi: 10.5534/wjmh.180018.
116. Erickson D, Keenan DM, Farhy L, Mielke K, Bowers CY, Veldhuis JD. Determinants of dual secretagogue drive of burst-like growth hormone secretion in premenopausal women studied under a selective estradiol clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1741–51. doi: 10.1210/jc.2004-1621.
117. Weltman A, Weltman JY, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS et al. Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3):543–8. doi: 10.1210/jcem.78.3.8126124.
118. Iranmanesh A, South S, Liem AY, Clemmons D, Thorner MO, Weltman A et al. Unequal impact of age, percentage body fat, and serum testosterone concentrations on the somatotrophic, IGF-I, and IGF-binding protein responses to a three-day intravenous growth hormone-releasing hormone pulsatile infusion in men. *Eur J Endocrinol* 1998; 139(1):59–71. doi: 10.1530/eje.0.1390059.
119. Oz OK, Millsaps R, Welch R, Birch J, Zerwekh JE. Expression of aromatase in the human growth plate. *J Mol Endocrinol* 2001; 27(2):249–53. doi: 10.1677/jme.0.0270249.
120. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the

- physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12):3689–98. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530621.
121. Hobbs CJ, Plymate SR, Rosen CJ, Adler RA. Testosterone administration increases insulin-like growth factor-I levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3):776–9. doi: 10.1210/jcem.77.3.7690364.
 122. van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003; 24(6):782–801. doi: 10.1210/er.2002-0033.
 123. Meinhardt UJ, Ho KKY. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(4):413–22. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02676.x.
 124. Wit JM, Camacho-Hübner C. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Endocr Dev* 2011; 21:30–41. doi: 10.1159/000328119.
 125. Delemarre-van de Waal, H A, van Coeverden SC, Rotteveel J. Hormonal determinants of pubertal growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 6:1521–6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11837509>.
 126. Ketelslegers J-M, Maiter D, Maes M, Underwood LE, Thissen J-P. Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I. *Metabolism* 1995; 44:50–7. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002604959590221X>.
 127. Lowe WL, Adamo M, Werner H, Roberts CT, LeRoith D. Regulation by fasting of rat insulin-like growth factor I and its receptor. Effects on gene expression and binding. *J Clin Invest* 1989; 84(2):619–26. doi: 10.1172/JCI114207.
 128. Winesett DE, Ulshen MH, Hoyt EC, Mohapatra NK, Fuller CR, Lund PK. Regulation and localization of the insulin-like growth factor system in small bowel during altered nutrient status. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 1):G631-40. doi: 10.1152/ajpgi.1995.268.4.G631.
 129. Davenport ML, Svoboda ME, Koerber KL, van Wyk JJ, Clemmons DR, Underwood LE. Serum concentrations of insulin-like growth factor II are not changed by short-term fasting and refeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(6):1231–6. doi: 10.1210/jcem-67-6-1231.
 130. Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2):443–9. doi: 10.1210/jcem.80.2.7531712.
 131. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, McArthur JW, Ridgway EC, Beitins IZ et al. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(6):1247–50. doi: 10.1210/jcem-53-6-1247.
 132. Bang P, Brismar K, Rosenfeld RG, Hall K. Fasting affects serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins differently in patients

- with noninsulin-dependent diabetes mellitus versus healthy nonobese and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4):960–7. doi: 10.1210/jcem.78.4.7512573.
133. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell* 2008; 7(5):681–7. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x.
134. Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, Platz EA, Majeed N, Rimm EB et al. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(2):84–9.
135. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Koumantaki Y, Mantzoros CS. Dietary fat and carbohydrates are independently associated with circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 concentrations in healthy adults. *J Clin Oncol* 1999; 17(10):3291–8. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3291.
136. Cesur Y, Yordaman N, Doğan M. Serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in children with zinc deficiency and the effect of zinc supplementation on these parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22(12):1137–43. doi: 10.1515/jpem.2009.22.12.1137.
137. Imamoğlu S, Bereket A, Turan S, Taga Y, Haklar G. Effect of zinc supplementation on growth hormone secretion, IGF-I, IGFBP-3, somatomedin generation, alkaline phosphatase, osteocalcin and growth in prepubertal children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(1):69–74. doi: 10.1515/jpem.2005.18.1.69.
138. Rosen CJ. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications. *Clin Chem* 1999; 45(8 Pt 2):1384–90.
139. Devine A, Rosen C, Mohan S, Baylink D, Prince RL. Effects of zinc and other nutritional factors on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(1):200–6. doi: 10.1093/ajcn/68.1.200.
140. Ninh NX, Thissen JP, Collette L, Gerard G, Khoi HH, Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(4):514–9. doi: 10.1093/ajcn/63.4.514.
141. Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *The Journal of Pediatrics* 1993; 123(1):65–9. doi: 10.1016/S0022-3476(05)81538-0.
142. Hershkovitz E, Printzman L, Segev Y, Levy J, Phillip M. Zinc supplementation increases the level of serum insulin-like growth factor-I but does not promote growth in infants with nonorganic failure to thrive. *Hormone Research* 1999; 52(4):200–4. doi: 10.1159/000023461.

143. Ozön A, Arikaşifoğlu A, Yordam N. Influence of iodine supplementation on serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) levels in severe iodine deficiency. *Turk J Pediatr* 2004; 46(4):303–8.
144. Attard-Montalto SP, Camacho-Hübner C, Cotterill AM, D'Souza-Li L, Daley S, Bartlett K et al. Changes in protein turnover, IGF-I and IGF binding proteins in children with cancer. *Acta Paediatr* 1998; 87(1):54–60. doi: 10.1080/08035259850157877.
145. Baxter RC, Hawker FH, To C, Stewart PM, Holman SR. Thrity-day monitoring of insulin-like growth factors and their binding proteins in intensive care unit patients. *Growth Hormone & IGF Research* 1998; 8(6):455–63. doi: 10.1016/S1096-6374(98)80298-0.
146. Hawker FH, Stewart PM, Baxter RC, Borkmann M, Tan K, Caterson ID et al. Relationship of somatomedin-C/insulin-like growth factor I levels to conventional nutritional indices in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987; 15(8):732–6. doi: 10.1097/00003246-198708000-00004.
147. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341(11):785–92. doi: 10.1056/NEJM199909093411102.
148. van den Berghe G, Zegher F de, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2):309–19. doi: 10.1210/jcem.83.2.4575.
149. Gianotti L, Broglio F, Aimaretti G, Arvat E, Colombo S, Di Summa M et al. Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH levels in catabolic conditions. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(2):115–21. doi: 10.1007/BF03350325.
150. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M et al. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(1):47–54. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03495.x.
151. Köveker GB, Blum W, Ranke MB, Tomaske M, Wiech U, Starlinger M. Insulinlike Growth Factors (IGF-I, IGF-II) nach gastrointestinalen Eingriffen. In: Herfarth C, Häring R, Meßmer K, Ungeheuer E, Hrsg. 107. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie Berlin, 17.-21. April 1990. Berlin, Heidelberg: Springer; 1990. S. 105–9 (Chirurgisches Forum, für experimentelle und klinische Forschung; vol. 90).
152. Gelande L, Blum WF, Larsson L, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Monthly measurements of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy prepubertal children: characterization and relationship

- with growth: the 1-year growth study. *Pediatr Res* 1999; 45(3):377–83. doi: 10.1203/00006450-199903000-00015.
153. Assy N, Hochberg Z, Amit T, Shen-Orr Z, Enat R, Baruch Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1997; 27(5):796–802. doi: 10.1016/S0168-8278(97)80315-7.
154. Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PDK, Engelhardt D, Zachoal R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Hormone Research* 2002; 57(3-4):105–12. doi: 10.1159/000057960.
155. Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015; 13(2):499–511.
156. MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (review). *Int J Mol Med* 2006; 18(6):1011–8. doi: 10.3892/ijmm.18.6.1011.
157. Zhao Y, Xiao X, Frank SJ, Lin HY, Xia Y. Distinct mechanisms of induction of hepatic growth hormone resistance by endogenous IL-6, TNF- α , and IL-1 β . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307(2):E186-98. doi: 10.1152/ajpendo.00652.2013.
158. Katsanos KH, Tsatsoulis A, Christodoulou D, Challa A, Katsaraki A, Tsianos EV. Reduced serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease. *Growth Hormone & IGF Research* 2001; 11(6):364–7. doi: 10.1054/ghir.2001.0248.
159. Hong CY, Park JH, Ahn RS, Im SY, Choi H-S, Soh J et al. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Biol* 2004; 24(7):2593–604. doi: 10.1128/mcb.24.7.2593-2604.2004.
160. Davies SC, Wass JA, Ross RJ, Cotterill AM, Buchanan CR, Coulson VJ et al. The induction of a specific protease for insulin-like growth factor binding protein-3 in the circulation during severe illness. *J Endocrinol* 1991; 130(3):469–73. doi: 10.1677/joe.0.1300469.
161. Skjaerbaek C, Frystyk J, Orskov H, Kissmeyer-Nielsen P, Jensen MB, Laurberg S et al. Differential changes in free and total insulin-like growth factor I after major, elective abdominal surgery: the possible role of insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7):2445–9. doi: 10.1210/jcem.83.7.4966.
162. Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C, Thorell A, Ljungqvist O. Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7):2509–15. doi: 10.1210/jcem.83.7.4916.
163. Davenport ML, Isley WL, Pucilowska JB, Pemberton LB, Lyman B, Underwood LE et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis

- is induced after elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2):590–5. doi: 10.1210/jcem.75.2.1379257.
164. Cotterill AM, Mendel P, Holly JM, Timmins AG, Camacho-Hübner C, Hughes SC et al. The differential regulation of the circulating levels of the insulin-like growth factors and their binding proteins (IGFBP) 1, 2 and 3 after elective abdominal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(1):91–101. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.649471.x.
165. Verhaeghe J, Loos R, Vlietinck R, van Herckb E, van Breea R, Schuttera A-M de. C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in cord serum of twins: Genetic versus environmental regulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996; 175(5):1180–8. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70025-X.
166. Kao PC, Matheny AP, Lang CA. Insulin-like growth factor-I comparisons in healthy twin children. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2):310–2. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106617.
167. Harrela M, Koistinen H, Kaprio J, Lehtovirta M, Tuomilehto J, Eriksson J et al. Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, and IGFBP-3. *J Clin Invest* 1996; 98(11):2612–5. doi: 10.1172/JCI119081.
168. Hong Y, Pedersen NL, Brismar K, Hall K, Faire U de. Quantitative genetic analyses of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, and insulin levels in middle-aged and elderly twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5):1791–7. doi: 10.1210/jcem.81.5.8626837.
169. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A et al. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2001; 50(3):637–42. doi: 10.2337/diabetes.50.3.637.
170. Rietveld I, Janssen JAMJL, van Rossum EFC, Houwing-Duistermaat JJ, Rivadeneira F, Hofman A et al. A polymorphic CA repeat in the IGF-I gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(2):195–203. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02078.x.
171. Missmer SA, Haiman CA, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE et al. A sequence repeat in the insulin-like growth factor-1 gene and risk of breast cancer. *Int. J. Cancer* 2002; 100(3):332–6. doi: 10.1002/ijc.10473.
172. Kim JG, Roh KR, Lee JY. The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal women in Korea. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 186(3):345–50. doi: 10.1067/mob.2002.120483.
173. Frayling TM, Hattersley AT, McCarthy A, Holly J, Mitchell SMS, Gloyn AL et al. A putative functional polymorphism in the IGF-I gene: association studies with type 2 diabetes, adult height, glucose tolerance, and fetal

growth in U.K. populations. *Diabetes* 2002; 51(7):2313–6. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2313.

174. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, Adler RA, Rackoff PJ, Craig WY et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7):2286–90. doi: 10.1210/jcem.83.7.4964.
175. Allen NE, Davey GK, Key TJ, Zhang S, Narod SA. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) concentration in men is not associated with the cytosine-adenosine repeat polymorphism of the IGF-I gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(3):319–20.
176. DeLellis K, Ingles S, Kolonel L, McKean-Cowdin R, Henderson B, Stanczyk F et al. IGF1 genotype, mean plasma level and breast cancer risk in the Hawaii/Los Angeles multiethnic cohort. *Br J Cancer* 2003; 88(2):277–82. doi: 10.1038/sj.bjc.6600728.
177. Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, Ridder M de, Savage M et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2720. doi: 10.1210/jcem.87.6.8673.
178. Takacs I, Koller DL, Peacock M, Christian JC, Hui SL, Conneally PM et al. Sibling pair linkage and association studies between bone mineral density and the insulin-like growth factor I gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12):4467–71. doi: 10.1210/jcem.84.12.6179.
179. Miyao M, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Shiraki M, Orimo H et al. Polymorphism of insulin-like growth factor I gene and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(4):306–11. doi: 10.1007/s002239900532.
180. Wong WW, Copeland KC, Hergenroeder AC, Hill RB, Stuff JE, Ellis KJ. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins are different between white and African American girls. *The Journal of Pediatrics* 1999; 135(3):296–300. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70123-X.
181. Wilson DM, Killen JD, Hammer LD, Litt IF, Vosti C, Miner B et al. Insulin-like growth factor-I as a reflection of body composition, nutrition, and puberty in sixth and seventh grade girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(4):907–12. doi: 10.1210/jcem-73-4-907.
182. Shibata A, Harris DT, Billings PR. Concentrations of estrogens and IGFs in umbilical cord blood plasma: a comparison among Caucasian, Hispanic, and Asian-American females. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):810–5. doi: 10.1210/jcem.87.2.8227.
183. Jernström H, Chu W, Vesprini D, Tao Y, Majeed N, Deal C et al. Genetic factors related to racial variation in plasma levels of insulin-like growth factor-1: implications for premenopausal breast cancer risk. *Mol Genet Metab* 2001; 72(2):144–54. doi: 10.1006/mgme.2000.3130.

184. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):813–7. doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.813.
185. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Epidemiology of insulin-like growth factor-I in elderly men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(11):970–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009065.
186. Schoen RE, Schragin J, Weissfeld JL, Thaete FL, Evans RW, Rosen CJ et al. Lack of association between adipose tissue distribution and IGF-1 and IGFBP-3 in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(6):581–6.
187. Nyström FH, Ohman PK, Ekman BA, Osterlund MK, Karlberg BE, Arnqvist HJ. Population-based reference values for IGF-I and IGF-binding protein-1: relations with metabolic and anthropometric variables. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(2):165–72. doi: 10.1530/eje.0.1360165.
188. Parkinson C, Renehan AG, Ryder WDJ, O'Dwyer ST, Shalet SM, Trainer PJ. Gender and age influence the relationship between serum GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(1):59–64. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01560.x.
189. White HD, Ahmad AM, Guzder R, Wallace AM, Fraser WD, Vora JP. Gender variation in leptin circadian rhythm and pulsatility in adult growth hormone deficiency: effects of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(4):482–8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01742.x.
190. Leung K-C, Johannsson G, Leong GM, Ho KKY. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004; 25(5):693–721. doi: 10.1210/er.2003-0035.
191. Rappaport R, Prevot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion. I. Changes related to body weight in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69(1):37–41. doi: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07026.x.
192. Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LM, Lesem M, Cutler GB. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3):762–7. doi: 10.1210/jcem.75.3.1381372.
193. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7(1-2):91–9. doi: 10.1007/s11154-006-9005-1.
194. Støving RK, Hangaard J, Hagen C, Flyvbjerg A. Low levels of the 150-kD insulin-like growth factor binding protein 3 ternary complex in patients with anorexia nervosa: effect of partial weight recovery. *Hormone Research* 2003; 60(1):43–8. doi: 10.1159/000070826.
195. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity--mechanisms and practical consequences in

- children and adults. *Horm Res Paediatr* 2010; 73(3):153–60. doi: 10.1159/000284355.
196. Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, Main KM, Gottfredsen A, Skakkebaek NE et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4):1407–15. doi: 10.1210/jcem.80.4.7536210.
197. Maccario M, Tassone F, Gauna C, Oleandri SE, Aimaretti G, Procopio M et al. Effects of short-term administration of low-dose rhGH on IGF-I levels in obesity and Cushing's syndrome: indirect evaluation of sensitivity to GH. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(3):251–6. doi: 10.1530/eje.0.1440251.
198. Gleeson HK, Lissett CA, Shalet SM. Insulin-like growth factor-I response to a single bolus of growth hormone is increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):1061–7. doi: 10.1210/jc.2004-0501.
199. Loche S, Cappa M, Borrelli P, Faedda A, Crinò A, Cella SG et al. Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin-C mediated inhibition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27(2):145–53. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb01139.x.
200. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MB et al. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism* 1992; 41(1):106–12. doi: 10.1016/0026-0495(92)90198-J.
201. Minuto F, Barreca A, Del Monte P, Fortini P, Resentini M, Morabito F et al. Spontaneous growth hormone and somatomedin-C/insulin-like growth factor-I secretion in obese subjects during puberty. *J Endocrinol Invest* 1988; 11(7):489–95. doi: 10.1007/bf03350166.
202. Savastano S, Barbato A, Di Somma C, Guida B, Pizza G, Barrea L et al. Beyond waist circumference in an adult male population of Southern Italy: Is there any role for subscapular skinfold thickness in the relationship between insulin-like growth factor-I system and metabolic parameters? *J Endocrinol Invest* 2012; 35(10):925–9. doi: 10.3275/8511.
203. Friedrich N, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Nauck M, Wallaschofski H et al. Insulin-like Growth Factor I and Anthropometric Parameters in a Danish Population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(03):171–4. doi: 10.1055/s-0031-1301289.
204. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. The IGF-I system component concentrations that decrease with ageing are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14(2):91–6. doi: 10.1016/j.ghir.2003.11.004.

205. Frystyk J, Vestbo E, Skjærbaek C, Mogensen CE, Ørskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995; 44:37–44. doi: 10.1016/0026-0495(95)90219-8.
206. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(5):355–9. doi: 10.1038/sj.ijo.0800412.
207. Katz LEL, DeLeón DD, Zhao H, Jawad AF. Free and total insulin-like growth factor (IGF)-I levels decline during fasting: relationships with insulin and IGF-binding protein-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2978–83. doi: 10.1210/jcem.87.6.8601.
208. O'Connor KG, Tobin JD, Harman SM, Plato CC, Roy TA, Sherman SS et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I are related to age and not to body composition in healthy women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53(3):M176-82. doi: 10.1093/gerona/53a.3.m176.
209. Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Woitge HW, Blum WF, Wüster C et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(7):2534–40. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675573.
210. Harris TB, Kiel D, Roubenoff R, Langlois J, Hannan M, Havlik R et al. Association of insulin-like growth factor-I with body composition, weight history, and past health behaviors in the very old: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(2):133–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb04497.x.
211. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosén T, Lindstedt G, Lundberg PA et al. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(3):351–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02556.x.
212. Schneider HJ, Saller B, Klotsche J, März W, Erwa W, Wittchen H-U et al. Opposite associations of age-dependent insulin-like growth factor-I standard deviation scores with nutritional state in normal weight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5):699–706. doi: 10.1530/eje.1.02131.
213. Horner JM, Kemp SF, Hintz RL. Growth hormone and somatomedin in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(6):1148–53. doi: 10.1210/jcem-53-6-1148.
214. Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic patients: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(3):651–5. doi: 10.1210/jcem-63-3-651.

215. Molnar GD, Taylor WF, Langworthy A, Fatourechi V. Diurnal growth hormone and glucose abnormalities in unstable diabetics: studies of ambulatory-fed subjects during continuous blood glucose analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34(5):837–46. doi: 10.1210/jcem-34-5-837.
216. Blethen SL, Sargeant DT, Whitlow MG, Santiago JV. Effect of pubertal stage and recent blood glucose control on plasma somatomedin C in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30(10):868–72. doi: 10.2337/diab.30.10.868.
217. Tamborlane WV, Hintz RL, Bergman M, Genel M, Felig P, Sherwin RS. Insulin-infusion-pump treatment of diabetes: influence of improved metabolic control on plasma somatomedin levels. *N Engl J Med* 1981; 305(6):303–7. doi: 10.1056/NEJM198108063050602.
218. Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, Gertner JM, Press CM, Tamborlane WV. Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* 1984; 33(12):1175–9. doi: 10.2337/diab.33.12.1175.
219. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, Filetti S, Branca S, Polosa P. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes* 1976; 25(3):167–72. doi: 10.2337/diab.25.3.167.
220. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Gelato MC, Fan J, Frost RA et al. Effect of insulin on the insulin-like growth factor system in children with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4):1312–7. doi: 10.1210/jcem.80.4.7536205.
221. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4712–20. doi: 10.1210/jcem.85.12.7017.
222. Miell JP, Zini M, Quin JD, Jones J, Portioli I, Valcavi R. Reversible effects of cessation and recommencement of thyroxine treatment on insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in patients with total thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(5):1507–12. doi: 10.1210/jcem.79.5.7525638.
223. Angervo M, Toivonen J, Leinonen P, Välimäki M, Seppälä M. Thyroxine withdrawal is accompanied by decreased circulating levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 in thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5):1199–201. doi: 10.1210/jcem.76.5.7684392.
224. Crew MD, Spindler SR. Thyroid hormone regulation of the transfected rat growth hormone promoter. *J Biol Chem* 1986; 261(11):5018–22.
225. Samuels MH, Wierman ME, Wang C, Ridgway EC. The effect of altered thyroid status on pituitary hormone messenger ribonucleic acid concentrations in the rat. *Endocrinology* 1989; 124(5):2277–82. doi: 10.1210/endo-124-5-2277.

226. Hochberg Z, Bick T, Harel Z. Alterations of human growth hormone binding by rat liver membranes during hypo- and hyperthyroidism. *Endocrinology* 1990; 126(1):325–9. doi: 10.1210/endo-126-1-325.
227. Näntö-Salonen K, Muller HL, Hoffman AR, Vu TH, Rosenfeld RG. Mechanisms of thyroid hormone action on the insulin-like growth factor system: all thyroid hormone effects are not growth hormone mediated. *Endocrinology* 1993; 132(2):781–8. doi: 10.1210/endo.132.2.7678799.
228. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(4):M133-57. doi: 10.1530/EJE-15-0354.
229. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87(2):93–6. doi: 10.1136/adc.87.2.93.
230. Vakili H, Cattini PA. The hidden but positive role for glucocorticoids in the regulation of growth hormone-producing cells. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 363(1-2):1–9. doi: 10.1016/j.mce.2012.08.001.
231. Jux C, Leiber K, Hügel U, Blum W, Ohlsson C, Klaus G et al. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH- and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology* 1998; 139(7):3296–305. doi: 10.1210/endo.139.7.6099.
232. Kritsch KR, Murali S, Adamo ML, Ney DM. Dexamethasone decreases serum and liver IGF-I and maintains liver IGF-I mRNA in parenterally fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282(2):R528-36. doi: 10.1152/ajpregu.00085.2001.
233. Delany AM, Canalis E. Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoids in rat bone cells. *Endocrinology* 1995; 136(11):4776–81. doi: 10.1210/endo.136.11.7588206.
234. Mohnike KL, Kluba U, Mittler U, Aumann V, Vorwerk P, Blum WF. Serum levels of insulin-like growth factor-I, -II and insulin-like growth factor binding proteins -2 and -3 in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr* 1996; 155(2):81–6. doi: 10.1007/bf02075755.
235. Argüelles B, Barrios V, Buño M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(2):243–50. doi: 10.1530/eje.0.1430243.
236. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Stephen R, Elmlinger MW, Ranke MB et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3121–9. doi: 10.1210/jcem.83.9.5133.
237. Mazziotti G, Sorvillo F, Morisco F, Carbone A, Rotondi M, Stornaiuolo G et al. Serum insulin-like growth factor I evaluation as a useful tool for predicting the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a prospective study. *Cancer* 2002;

95(12):2539–45. Verfügbar unter:

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.11002>.

238. Rehem, Rania Naguib Abdel Mouteleb Abdel, El-Shikh, Wafaa Mohamed Hussein Mekky. Serum IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 as parameters in the assessment of liver dysfunction in patients with hepatic cirrhosis and in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(107-108):949–54.
239. Espelund U, Grønbaek H, Villadsen GE, Simonsen K, Vestergaard PF, Jørgensen JOL et al. The Circulating IGF System in Hepatocellular Carcinoma: The Impact of Liver Status and Treatment. *Growth Horm IGF Res* 2015; 25(4):174–81. doi: 10.1016/j.ghir.2015.05.002.
240. Lee DY, Kim SJ, Lee YC. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding proteins in lung cancer patients. *J Korean Med Sci* 1999; 14(4):401–4. doi: 10.3346/jkms.1999.14.4.401.
241. Mazzocchi G, Giuliani A, Bianco G, Cata A de, Balzanelli M, Carella AM et al. Decreased serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I in patients with lung cancer: temporal relationship with growth hormone (GH) levels. *Anticancer Res* 1999; 19(2B):1397–9.
242. Unsal E, Köksal D, Yurdakul AS, Atikcan S, Cinaz P. Analysis of insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding protein 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid and serum of patients with lung cancer. *Respir Med* 2005; 99(5):559–65. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.012.
243. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Nikolaev AA, Delektorskaya VV, Korotkova EA, Dvorova EK et al. Insulin-like growth factors (IGF), IGF-binding proteins (IGFBP), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum of patients with colorectal cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2014; 156(5):684–8. doi: 10.1007/s10517-014-2425-0.
244. Karna E, Surazynski A, Orłowski K, Łaszkiwicz J, Puchalski Z, Nawrat P et al. Serum and tissue level of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins as an index of pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Exp Pathol* 2002; 83(5):239–45. doi: 10.1046/j.1365-2613.2002.00237.x.
245. Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, Ishibashi T et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int. J. Cancer* 2004; 110(4):584–8. doi: 10.1002/ijc.20147.
246. Peyrat JP, Louchez MM, Lefebvre J, Bonnetterre J, Vennin P, Demaille A et al. Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. *European Journal of Cancer* 1993; 29(4):492–7. doi: 10.1016/S0959-8049(05)80137-6.
247. Panagiotou G, Papakonstantinou E, Vagionas A, Polyzos SA, Mantzoros CS. Serum Levels of Activins, Follistatins, and Growth Factors in Neoplasms of the Breast: A Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2):349–58. Verfügbar unter:

<https://academic.oup.com/jcem/article-pdf/104/2/349/27201990/jc.2018-01581.pdf>.

248. Franciosi CM, Piacentini MG, Conti M, Romano F, Musco F, Caprotti R et al. IGF-1 and IGF-1BP3 in gastric adenocarcinoma. Preliminary study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(49):297–300.
249. Lee DY, Yang DH, Kang CW, Kim SJ, Joo CU, Cho SC et al. Serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding protein (IGFBP)-3 in patients with gastric cancer: IGFBP-3 protease activity induced by surgery. *J Korean Med Sci* 1997; 12(1):32–9. Verfügbar unter: <http://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/0063JKMS/jkms-12-32.pdf>.
250. Sharma M, Satyam A, Abhishek A, Khan R, Rajappa M, Sharma A. Molecular and circulatory expression of insulin growth factors in Indian females with advanced cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(12):6475–9. Verfügbar unter: http://society.kisti.re.kr/sv/SV_svpsbs03V.do?method=download&cn1=JAKO201212855329092.
251. Kwasniewski W, Gozdzicka-Jozefiak A, KOTARSKA M, POLAK G, BARCZYNSKI B, BRONIARCZYK J et al. Analysis of cytosine-adenine repeats in P1 promoter region of IGF-1 gene in peripheral blood cells and cervical tissue samples of females with cervical intraepithelial lesions and squamous cervical cancer. *Mol Med Rep* 2015; 11(2):766–74. doi: 10.3892/mmr.2014.2916.
252. Gozdzicka-Jozefiak A, Kedzia H, Luczak M, KWASNIEWSKA A, Myga-Nowak M, Kedzia W et al. Serum and tissue levels of insulin-like growth factor-I in women with dysplasia and HPV-positive cervical cancer. *Mol Med Rep* 2008; 1(2):231–7. Verfügbar unter: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.1.2.231/download>.
253. Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, Yoshikawa H, Yano T, Kurimoto F et al. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocrine Journal* 1997; 44(3):419–24. Verfügbar unter: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj1993/44/3/44_3_419/_pdf.
254. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4):921–9. Verfügbar unter: <https://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/17/4/921.full.pdf>.
255. Petridou E, Koukoulomatis P, Alexe DM, Voulgaris Z, Spanos E, Trichopoulos D. Endometrial cancer and the IGF system: a case-control study in Greece. *Oncology* 2003; 64(4):341–5. doi: 10.1159/000070291.
256. Kwasniewski W, Gozdzicka-Jozefiak A, WOLUN-CHOLEWA M, POLAK G, SIEROCINSKA-SAWA J, KWASNIEWSKA A et al. Microsatellite

- polymorphism in the P1 promoter region of the IGF-1 gene is associated with endometrial cancer. *Mol Med Rep* 2016; 13(6):4950–8. doi: 10.3892/mmr.2016.5181.
257. Weiderpass E, Brismar K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R. Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 2003; 89(9):1697–704. doi: 10.1038/sj.bjc.6601312.
258. Peyrat JP, Révillion F, Bonnetterre J. Plasma insulin-like growth factor in primary breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 1998; 77(10):1669–71. doi: 10.1038/bjc.1998.274.
259. Fürstenberger G, Senn E, Morant R, Bolliger B, Senn H-J. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 during adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *The Breast* 2006; 15(1):64–8. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977605000950>.
260. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Elmlinger MW, Ranke MB, Kelnar CJH et al. Bone Turnover and Growth During and After Continuing Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Res* 2000; 48(4):490–6. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/pr2000224.pdf>.
261. Nivot S, Benelli C, Clot JP, Saucet C, Adan L, Souberbielle JC et al. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3):597–601. doi: 10.1210/jcem.78.3.7510304.
262. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017; 772:78–104. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.08.007.
263. Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB et al. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology* 2005; 129(2):464–75. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.051.
264. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(3):197–209. doi: 10.1677/erc.0.0080197.
265. Bruning PF, van Doorn J, Bonfrère JM, van Noord PA, Korse CM, Linders TC et al. Insulin-like growth-factor-binding protein 3 is decreased in early-stage operable pre-menopausal breast cancer. *Int. J. Cancer* 1995; 62(3):266–70. doi: 10.1002/ijc.2910620306.
266. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279(5350):563–6. doi: 10.1126/science.279.5350.563.
267. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, Stampfer M, Trichopoulos D, Adami HO. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and

- benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer* 1997; 76(9):1115–8. doi: 10.1038/bjc.1997.520.
268. Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, Bergström R, Signorello LB, Laggiou P et al. Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: a population-based, case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):911–5. doi: 10.1093/jnci/90.12.911.
269. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng C-W et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* 2011; 3(70):70ra13. doi: 10.1126/scitranslmed.3001845.
270. Steuerma R, Shevah O, Laron Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4):485–9. doi: 10.1530/EJE-10-0859.
271. Ostrovich KK de, Lambert J, Colby JKL, Tian J, Rundhaug JE, Johnston D et al. Paracrine overexpression of insulin-like growth factor-1 enhances mammary tumorigenesis in vivo. *Am J Pathol* 2008; 173(3):824–34. doi: 10.2353/ajpath.2008.071005.
272. Wang YZ, Wong YC. Sex hormone-induced prostatic carcinogenesis in the Noble rat: The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the development of prostate cancer. *Prostate* 1998; 35(3):165–77. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(19980515)35:3<165::AID-PROS2>3.0.CO;2-G.
273. Shen M-R, Lin A-C, Hsu Y-M, Chang T-J, Tang M-J, Alper SL et al. Insulin-like growth factor 1 stimulates KCl cotransport, which is necessary for invasion and proliferation of cervical cancer and ovarian cancer cells. *J Biol Chem* 2004; 279(38):40017–25. doi: 10.1074/jbc.M406706200.
274. Huang Y-F, Shen M-R, Hsu K-F, Cheng Y-M, Chou C-Y. Clinical implications of insulin-like growth factor 1 system in early-stage cervical cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(7):1096–102. doi: 10.1038/sj.bjc.6604661.
275. Buckbinder L, Talbott R, Velasco-Miguel S, Takenaka I, Faha B, Seizinger BR et al. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature* 1995; 377(6550):646–9. doi: 10.1038/377646a0.
276. Bohlke K, Cramer DW, Trichopoulos D, Mantzoros CS. Insulin-like growth factor-I in relation to premenopausal ductal carcinoma in situ of the breast. *Epidemiology* 1998; 9(5):570–3. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730040>.
277. Petridou E, Skalkidou A, Dessypris N, Moustaki M, Mantzoros C, Spanos E et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 predicts survival from acute childhood leukemia. *Oncology* 2001; 60(3):252–7. doi: 10.1159/000055326.

278. Neuberg M, Buckbinder L, Seizinger B, Kley N. The p53/IGF-1 receptor axis in the regulation of programmed cell death. *ENDO* 1997; 7(1):107–9. doi: 10.1007/BF02778075.
279. Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int. J. Cancer* 2003; 107(6):873–7. doi: 10.1002/ijc.11487.
280. Zhang Z, Lei B, Chai W, Liu R, Li T. Increased expression of insulin-like growth factor-1 receptor predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(44):e17680. doi: 10.1097/MD.00000000000017680.
281. Sprynski AC, Hose D, Caillot L, Réme T, Shaughnessy JD, Barlogie B et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood* 2009; 113(19):4614–26. doi: 10.1182/blood-2008-07-170464.
282. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, Poulaki V, Shringarpure R, Akiyama M et al. Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell* 2004; 5(3):221–30. doi: 10.1016/S1535-6108(04)00050-9.
283. Maura F, Mosca L, Fabris S, Cutrona G, Matis S, Lionetti M et al. Insulin growth factor 1 receptor expression is associated with NOTCH1 mutation, trisomy 12 and aggressive clinical course in chronic lymphocytic leukaemia. *PLoS One* 2015; 10(3):e0118801. doi: 10.1371/journal.pone.0118801.
284. Qi H, Xiao L, Lingyun W, Ying T, Yi-Zhi L, Shao-Xu Y et al. Expression of type 1 insulin-like growth factor receptor in marrow nucleated cells in malignant hematological disorders: correlation with apoptosis. *Ann Hematol* 2006; 85(2):95–101. doi: 10.1007/s00277-005-0031-y.
285. Samani AA, Yakar S, LEROITH D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007; 28(1):20–47. doi: 10.1210/er.2006-0001.
286. Boguszewski CL, Boguszewski MCdS. Growth Hormone's Links to Cancer. *Endocr Rev* 2019; 40(2):558–74. doi: 10.1210/er.2018-00166.
287. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation--50 years of progress. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6):465–74. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.00022.x.
288. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(6):744–50. doi: 10.1038/bmt.2014.55.
289. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. Thomas' hematopoietic cell transplantation: Stem cell transplantation. Fifth edition, Chichester, West Sussex, United Kingdom, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.

290. Falkenburg JHF, Jedema I. Graft versus tumor effects and why people relapse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1):693–8. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.693.
291. Cwynarski K, van Biezen A, Wreede L de, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30(18):2211–7. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4108.
292. Nishida A, Yuasa M, Kageyama K, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto H et al. High Disease-Free and Overall Survival Rate Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia Even in Non-Remission Status. *Blood* 2016; 128(22):2283. doi: 10.1182/blood.V128.22.2283.2283.
293. Corradini P, Zallio F, Mariotti J, Farina L, Bregni M, Valagussa P et al. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6690–8. doi: 10.1200/JCO.2005.07.070.
294. Champlin R, Khouri I, Kornblau S, Molldrem J, Giralt S. Reinventing bone marrow transplantation: reducing toxicity using nonmyeloablative, preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(2):87–95. doi: 10.1097/00001622-199903000-00003.
295. Thomas ED, Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36(4):507–15.
296. Pruszczyk K, Skwierawska K, Król M, Moskowicz A, Jabłoński D, Torosian T et al. Bone marrow harvest from unrelated donors-up-to-date methodology. *Eur J Haematol* 2017; 99(4):357–65. doi: 10.1111/ejh.12929.
297. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1813–26. doi: 10.1056/NEJMra052638.
298. Islami M, Soleimanifar F. A review of Evaluating of Hematopoietic Stem Cells Derived from Umbilical Cord Blood's Expansion and Homing. *Curr Stem Cell Res Ther* 2020. doi: 10.2174/1574888X15666200124115444.
299. Martínez C, Carreras E, Rovira M, Urbano-Ispizua Á, Esteve J, Fernández-Avilés F et al. Allogeneic stem cell transplantation as salvage therapy for patients relapsing after autologous transplantation: experience from a single institution. *Leukemia Research* 2001; 25(5):379–84. doi: 10.1016/S0145-2126(00)00146-6.
300. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110(13):4576–83. doi: 10.1182/blood-2007-06-097386.

301. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014; 371(4):339–48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707.
302. Yang B, Yu R, Cai L, Bin G, Chen H, Zhang H et al. Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(1):99–122. doi: 10.1038/s41409-018-0239-9.
303. Nikiforow S, Alyea EP. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1):570–5. Verfügbar unter: <https://ashpublications.org/hematology/article/2014/1/570/20491/Maximizing-GVL-in-allogeneic-transplantation-role>.
304. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(1):10–24. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.128.
305. Aversa F, Pierini A, Ruggeri L, Martelli MF, Velardi A. The Evolution of T Cell Depleted Haploidentical Transplantation. *Front Immunol* 2019; 10:2769. doi: 10.3389/fimmu.2019.02769.
306. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ et al. Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28(6):1011–6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834427/>.
307. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl):1995–2025. Verfügbar unter: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.20162>.
308. Tayyem A-QM. Cryotherapy effect on oral mucositis severity among recipients of bone marrow transplantation: a literature review. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18(4):E84-7. doi: 10.1188/14.CJON.E84-E87.
309. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic Venous-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(3):400–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.024.
310. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(2):157–68. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879109004182>.
311. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci* 2016; 54(2):181–90. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.007.

312. Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(2):129–37. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967899/>.
313. Borchert-Mörlins B, Memaran N, Sauer M, Maecker-Kolhoff B, Sykora K-W, Blöte R et al. Cardiovascular risk factors and subclinical organ damage after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric age. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(8):983–92. doi: 10.1038/s41409-018-0104-x.
314. Kapoor R, Simalti A, Kumar R, Yanamandra U, Das S, Singh J et al. PRES in Pediatric HSCT: A Single-Center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(6):433–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000001190.
315. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001; 344(3):175–81. doi: 10.1056/NEJM200101183440303.
316. Forcina A, Rancoita PMV, Marcatti M, Greco R, Lupo-Stanghellini MT, Carrabba M et al. A New Clinicobiological Scoring System for the Prediction of Infection-Related Mortality and Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(12):2151–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.010.
317. Yu J, Parasuraman S, Shah A, Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(6):983–8. doi: 10.1080/03007995.2018.1551193.
318. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(1 Suppl 1):165–70. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025.
319. Lund TC, Liegel J, Bejanyan N, Orchard PJ, Cao Q, Tolar J et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for graft failure: poor outcomes for neutropenic graft failure. *Am J Hematol* 2015; 90(10):892–6. doi: 10.1002/ajh.24111.
320. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn B-M, Mattsson J et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(4):537–43. doi: 10.1038/bmt.2012.239.
321. Horowitz M, Schreiber H, Elder A, Heidenreich O, Vormoor J, Toffalori C et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(11):1379–89. doi: 10.1038/s41409-018-0171-z.
322. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(1):126–36. doi: 10.1038/s41409-019-0624-z.

323. Atilla E, Atilla PA, Toprak SK, Demirer T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Clin Transplant* 2017; 31(10). doi: 10.1111/ctr.13062.
324. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children (Basel)* 2015; 2(2):146–73. doi: 10.3390/children2020146.
325. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25:139–70. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141606.
326. Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, Socié G, Espérou H, Devergie A et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 99(8):2726–33. doi: 10.1182/blood.v99.8.2726.
327. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(10):1143–238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
328. Balavarca Y, Pearce K, Norden J, Collin M, Jackson G, Holler E et al. Predicting survival using clinical risk scores and non-HLA immunogenetics. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(11):1445–52. doi: 10.1038/bmt.2015.173.
329. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 10(4):220–7. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.009.
330. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6):749–56. doi: 10.1038/bmt.2011.110.
331. Matthes-Martin S, Pötschger U, Bergmann K, Frommlet F, Brannath W, Bauer P et al. Risk-adjusted outcome measurement in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(3):335–43. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.12.487.
332. Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, Doney K, Milner LA, Sievers EL et al. Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 2002; 99(6):2002–8. doi: 10.1182/blood.v99.6.2002.
333. Mehta J, Singhal S, Gee AP, Chiang K-Y, Godder K, van Rhee Fv F et al. Bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched family donors for acute leukemia: single-center experience of 201 patients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(4):389–96. doi: 10.1038/sj.bmt.1704391.
334. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. *Front Immunol* 2016; 7:470. doi: 10.3389/fimmu.2016.00470.

335. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy GS, Fraser R, Eastwood D, Hamadani M et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma: Effect of Age. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(3):165–72. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.006.
336. Fuerst D, Mueller C, Beelen DW, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H et al. Time-dependent effects of clinical predictors in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016; 101(2):241–7. doi: 10.3324/haematol.2015.130401.
337. Nakao M, Chihara D, Niimi A, Ueda R, Tanaka H, Morishima Y et al. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(1):66–72. doi: 10.1038/bmt.2013.128.
338. White M, Murphy AJ, Hallahan A, Ware RS, Fraser C, Davies PSW. Survival in overweight and underweight children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(10):1120–3. doi: 10.1038/ejcn.2012.109.
339. El-Ghammaz AMS, Ben Matoug R, Elzimaity M, Mostafa N. Nutritional status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: influencing risk factors and impact on survival. *Support Care Cancer* 2017; 25(10):3085–93. doi: 10.1007/s00520-017-3716-6.
340. Gleimer M, Li Y, Chang L, Paczesny S, Hanauer DA, Frame DG et al. Baseline body mass index among children and adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical characteristics and outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(3):402–10. doi: 10.1038/bmt.2014.280.
341. Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995; 86(8):3247–56. doi: 10.1182/blood.V86.8.3247.bloodjournal8683247.
342. Cwynarski K, Roberts IAG, Iacobelli S, van Biezen A, Brand R, Devergie A et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003; 102(4):1224–31. doi: 10.1182/blood-2002-12-3637.
343. Pearce KF, Balavarca Y, Norden J, Jackson G, Holler E, Dressel R et al. Impact of genomic risk factors on survival after haematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukaemia. *Int J Immunogenet* 2016; 43(6):404–12. doi: 10.1111/iji.12295.
344. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:385–95. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.385.
345. Mehta J, Gordon LI, Tallman MS, Winter JN, Evens AM, Evens AO et al. Does younger donor age affect the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies beneficially? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(2):95–100. doi: 10.1038/sj.bmt.1705388.

346. Bastida JM, Cabrero M, Lopez-Godino O, Lopez-Parra M, Sanchez-Guijo F, Lopez-Corral L et al. Influence of donor age in allogeneic stem cell transplant outcome in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research* 2015; 39(8):828–34. doi: 10.1016/j.leukres.2015.05.003.
347. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98(7):2043–51. doi: 10.1182/blood.v98.7.2043.
348. Ayuk F, Zabelina T, Wortmann F, Alchalby H, Wolschke C, Lellek H et al. Donor choice according to age for allo-SCT for AML in complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(8):1028–32. doi: 10.1038/bmt.2013.14.
349. Rezvani AR, Storer BE, Guthrie KA, Schoch HG, Maloney DG, Sandmaier BM et al. Impact of donor age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(1):105–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.021.
350. Sugita J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2019; 110(1):30–8. doi: 10.1007/s12185-019-02660-8.
351. Keating AK, Langenhorst J, Wagner JE, Page KM, Veys P, Wynn RF et al. The influence of stem cell source on transplant outcomes for pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019; 3(7):1118–28. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025908.
352. Stern M, Brand R, Witte T de, Sureda A, Rocha V, Passweg J et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(10):2149–57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02374.x.
353. Santoro N, Labopin M, Ciceri F, van Lint MT, Nasso D, Blaise D et al. Impact of conditioning intensity on outcomes of haploidentical stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia 45 years of age and over. *Cancer* 2019; 125(9):1499–506. doi: 10.1002/cncr.31941.
354. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, Skoetz N et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94(2):179–88. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.007.
355. Langer T, Grabow D, Kaatsch P, Creutzig U, Eggert A, Escherich G et al. Langzeitbeobachtung ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher. *Klin Padiatr* 2018; 230(6):291–8. doi: 10.1055/a-0754-2362.
356. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Hrsg. *The EBMT handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*, Cham, Switzerland: Springer; 2019.

357. Peters C, Schrappe M, Stackelberg A von, Schrauder A, Bader P, Ebell W et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(11):1265–74. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9747.
358. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120(14):2807–16. doi: 10.1182/blood-2012-02-265884.
359. Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int* 2016; 58(2):71–80. doi: 10.1111/ped.12865.
360. Chaudhury S, Sparapani R, Hu Z-H, Nishihori T, Abdel-Azim H, Malone A et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Chronic Myeloid Leukemia: A CIBMTR Cohort Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(6):1056–64. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.015.
361. Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Osumi T, Aoki T, Aoki K et al. Outcome differences between children and adolescents and young adults with non-Hodgkin lymphoma following stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2017; 105(3):369–76. doi: 10.1007/s12185-016-2120-1.
362. Munker R, Brazauskas R, Wang HL, Lima M de, Khoury HJ, Gale RP et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(6):1024–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.013.
363. Gerber NU, Hoff K von, Bueren AO von, Treulieb W, Warmuth-Metz M, Pietsch T et al. Outcome of 11 children with ependyoblastoma treated within the prospective HIT-trials between 1991 and 2006. *J Neurooncol* 2011; 102(3):459–69. doi: 10.1007/s11060-010-0347-x.
364. Sarkozy C, Molina T, Ghesquières H, Michallet A-S, Dupuis J, Damotte D et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017; 102(1):150–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27758822/>.
365. Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; 114(10):2060–7. doi: 10.1182/blood-2008-11-189399.
366. Chintagumpala M, Hassall T, Palmer S, Ashley D, Wallace D, Kasow K et al. A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro-oncology* 2009; 11(1):33–40. doi: 10.1215/15228517-2008-079.
367. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose

- chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *The Lancet Oncology* 2006; 7(10):813–20. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70867-1.
368. Spreafico F, Dalissier A, Pötschger U, Locatelli F, Michon JM, Peters C et al. High dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation for Wilms tumor: a study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(2):376–83. doi: 10.1038/s41409-019-0661-7.
369. Yoo JW, Im HJ, Kim H, Koh K-N, Kang SH, Min SY et al. Improved outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation including haploidentical transplantation for childhood myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2020. doi: 10.1038/s41409-020-0814-8.
370. Fujita N, Kobayashi R, Atsuta Y, Iwasaki F, Suzumiya J, Sasahara Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2019; 109(4):483–90. doi: 10.1007/s12185-019-02608-y.
371. Stiff PJ, Agovi M-A, Antman KH, Blaise D, Camitta BM, Cairo MS et al. High-dose chemotherapy with blood or bone marrow transplants for rhabdomyosarcoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(4):525–32. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.020.
372. Lee J, Kim D-S, Han JW, Suh C-O. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: The necessity of upfront radiotherapy after surgery. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(12). doi: 10.1002/pbc.26663.
373. Gardner SL, Carreras J, Boudreau C, Camitta BM, Adams RH, Chen AR et al. Myeloablative therapy with autologous stem cell rescue for patients with Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(10):867–72. doi: 10.1038/bmt.2008.2.
374. Byer L, Kline CN, Coleman C, Allen IE, Whitaker E, Mueller S. A systematic review and meta-analysis of outcomes in pediatric, recurrent ependymoma. *J Neurooncol* 2019; 144(3):445–52. doi: 10.1007/s11060-019-03255-3.
375. Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F et al. Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol* 2015; 168(4):557–63. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bjh.13167>.
376. Karski EE, Dvorak CC, Leung W, Miller W, Shaw PJ, Qayed M et al. Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(5):362–8. doi: 10.1097/MPH.000000000000130.

377. Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005; 105(1):410–9. doi: 10.1182/blood-2004-05-1944.
378. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH, Goldman S, Shi W, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro-oncology* 2010; 12(3):297–303. doi: 10.1093/neuonc/nop031.
379. Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2005; 6(9):649–58. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70291-6.
380. Presson A, Moore TB, Kempert P. Efficacy of High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell transplant for Recurrent Wilms' Tumor: A Meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(6):454–61. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20505538/>.
381. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood* 2017; 129(17):2347–58. doi: 10.1182/blood-2016-12-754796.
382. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(8):1629–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002.
383. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2002; 13(1):135–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11863095/>.
384. Kim NK, Kim HS, Suh C-O, Kim HO, Lyu CJ. Clinical results of high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with advanced stage rhabdomyosarcoma. *J Korean Med Sci* 2012; 27(9):1066–72. doi: 10.3346/jkms.2012.27.9.1066.
385. Venkatramani R, Ji L, Lasky J, Haley K, Judkins A, Zhou S et al. Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the "Head Start" III prospective clinical trial. *J Neurooncol* 2013; 113(2):285–91. doi: 10.1007/s11060-013-1111-9.
386. Choi YB, Yi ES, Lee JW, Yoo KH, Sung KW, Koo HH. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with High-Risk or Recurrent Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Korean Med Sci* 2016; 31(7):1055. doi: 10.3346/jkms.2016.31.7.1055.

387. Raghuram CP, Moreno L, Zacharoulis S. Is there a role for high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with relapsed supratentorial PNET? *J Neurooncol* 2012; 106(3):441–7. doi: 10.1007/s11060-011-0690-6.
388. Mussolin L, Le Deley M-C, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, Williams D et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers* 2020; 12(10). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987765/>.
389. Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson PV, Wang TS, Garcia R et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group, Part 2 of 2: Perioperative Management and Outcomes of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(5):1338–47. doi: 10.1245/s10434-020-08221-2.
390. Padilla BE, Vu L, Lee H, MacKenzie T, Bratton B, O'Day M et al. Sacrococcygeal teratoma: late recurrence warrants long-term surveillance. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(11):1189–94. doi: 10.1007/s00383-017-4132-1.
391. Illhardt T, Toporski J, Feuchtinger T, Turkiewicz D, Teltschik H-M, Ebinger M et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(5):1005–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805.
392. Tanaka K, Sonoo H, Saito W, Ohta Y, Shimo T, Sohda M et al. Analysis of clinical outcome of patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *ISRN Endocrinol* 2011; 2011:308029. doi: 10.5402/2011/308029.
393. Merker M, Meister MT, Rettinger E, Jarisch A, Soerensen J, Willasch A et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk soft tissue sarcomas: results of a single-center prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(7):891–4. doi: 10.1038/s41409-018-0088-6.
394. Schmitz-Winnenthal FH, Schmidt T, Lehmann M, Beckhove P, Kieser M, Ho AD et al. Stem cell Transplantation for Eradication of Minimal PANcreatic Cancer persisting after surgical Excision (STEM PACE Trial, ISRCTN47877138): study protocol for a phase II study. *BMC Cancer* 2014; 14:168. doi: 10.1186/1471-2407-14-168.
395. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118(4):255–67. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8420443/>.
396. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1984; 4(1):116–22. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6363247/>.

397. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18(4):295–304. doi: 10.1097/00007890-197410000-00001.
398. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(1):4–10. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
399. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2–8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
400. Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hamprecht A, Heinz W et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses* 2018; 61(11):796–813. doi: 10.1111/myc.12838.
401. Bensinger W, Schubert M, Ang K-K, Brizel D, Brown E, Eilers JG et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1:S1-21; quiz S22-4.
402. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(8):571–5. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879105003642>.
403. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*, Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
404. Eiberger ELE. Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), IGF Binding Protein-3 (IGFBP-3) und Alkalische Phosphatase (AP) bei organischem Wachstumshormonmangel (GHD), intrauteriner Wachstumsretardierung und idiopathischem Kleinwuchs (ISS), vor und während der Therapie mit Wachstumshormon (GH); 2003.
405. Bang P, Baxter RC, Blum WF, Breier BH. Valid measurements of total IGF concentrations in biological fluids. Recommendations from the 3rd International Symposium on Insulin-like Growth Factors. *Endocrinology* 1995; 136(2):816–7. doi: 10.1210/endo.136.2.7835316.
406. Weber K. AN-IGF1-V11. 11. Aufl.; 2019.
407. Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie, Hrsg. *leistungsverzeichnis-hormonlabor-03-2019* 2019.
408. AN-IGFBP-3-V14. 14. Aufl.; 2018 01.07.2018.

409. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 Suppl 1:e39-41. doi: 10.1055/s-2007-959040.
410. Niederwieser D, Baldomero H, Atsuta Y, Aljurf M, Seber A, Greinix HT et al. One and Half Million Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). *Blood* 2019; 134(Supplement_1):2035. doi: 10.1182/blood-2019-125232.
411. Chinceșan MI, Mărginean O, Pitea A-M, Dobreanu M. Relationship of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) with nutritional status in pediatric patients with malignant diseases--a single Romanian center experience. *Eur J Pediatr* 2013; 172(10):1401–6. doi: 10.1007/s00431-013-2059-7.
412. Ramanauskienė E, Labanauskas L, Verkauskienė R, Sileikienė R. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas)* 2014; 50(5):275–80. doi: 10.1016/j.medici.2014.10.006.
413. Hua C, Wu S, Chemaitilly W, Lukose RC, Merchant TE. Predicting the probability of abnormal stimulated growth hormone response in children after radiotherapy for brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(4):990–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.049.
414. Zakhary NI, Boshra SA, El-Sawalhi MM, Fahim AT, Ebeid EN. Insulin-like growth factor system in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16(9):1067–72. doi: 10.1089/gtmb.2012.0039.
415. Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA et al. IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. *Hormone Research* 2005; 64(2):68–76. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/87692>.
416. Binder G, Eggermann T, Weber K, Ferrand N, Schweizer R. The Diagnostic Value of IGF-2 and the IGF/IGFBP-3 System in Silver-Russell Syndrome. *HRP* 2017; 88(3-4):201–7. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/477666>.
417. Dehghani SM, Karamifar H, Hamzavi SS, Haghghat M, Malek-Hosseini SA. Serum insulinlike growth factor-1 and its binding protein-3 levels in children with cirrhosis waiting for a liver transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2012; 10(3):252–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22631062/>.
418. Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel P-G, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in

- pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One* 2018; 13(10). doi: 10.1371/journal.pone.0204914.
419. Ebbesen M, Enevold C, Juul A, Heilmann C, Sengeløv H, Müller K. Insulin-Like Growth Factor Gene Polymorphisms Predict Clinical Course in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2020; 11:1646. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793242/>.
420. Cai Q, Dozmorov M, Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 Receptor System as an Anti-Tumor and Anti-Metastatic Signaling in Cancer. *Cells* 2020; 9(5). doi: 10.3390/cells9051261.
421. Fujimoto M, Khoury JC, Khoury PR, Kalra B, Kumar A, Sluss P et al. Anthropometric and biochemical correlates of PAPP-A2, free IGF-I, and IGFBP-3 in childhood. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(3):363–74. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961798/>.
422. Gaidamauskas E, Gyrop C, Boldt HB, Schack VR, Overgaard MT, Laursen LS et al. IGF dependent modulation of IGF binding protein (IGFBP) proteolysis by pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): multiple PAPP-A-IGFBP interaction sites. *Biochimica et biophysica acta* 2013; 1830(3):2701–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671931/>.
423. Fujimoto M, Hwa V, Dauber A. Novel Modulators of the Growth Hormone - Insulin-Like Growth Factor Axis: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A2 and Stanniocalcin-2. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9(Suppl 2):1–8. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S001.
424. Weischendorff S, Kielsen K, Sengeløv H, Jordan K, Nielsen CH, Pedersen AE et al. Associations between levels of insulin-like growth factor 1 and sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(6):863–9. doi: 10.1038/bmt.2017.43.
425. Ebbesen M, Weischendorff S, Kielsen K, Kammersgaard M, Juul A, Müller KG. Insulin-like growth factor-I predicts sinusoidal obstruction syndrome following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219341/>.
426. Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, Chao N. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2020. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133623/>.
427. Cabanillas Stanchi KM, Queudeville M, Malaval C, Feucht J, Schlegel P, Dobratz M et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic marker for the identification of transplant-related adverse events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(11):2779–91. doi: 10.1007/s00432-019-03008-9.

428. Perticone F, Sciacqua A, Perticone M, Laino I, Miceli S, Care' I et al. Low-plasma insulin-like growth factor-I levels are associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in a cohort of untreated, hypertensive Caucasian subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2806–10. doi: 10.1210/jc.2008-0646.
429. Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, Thurman JM. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(6):1168–74. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.006.
430. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai S-Y, Delafontaine P. IGF-1, oxidative stress and atheroprotection. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2010; 21(4):245–54. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071192/>.
431. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C et al. Insulin-Like Growth Factor-1 as a Vascular Protective Factor. *Circulation* 2004; 110(15):2260–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000144309.87183.FB.
432. Bach LA. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol* 2015; 54(1):R1-13. doi: 10.1530/JME-14-0215.
433. Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, Villa KF, Corbacioglu S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(12):1951–62. doi: 10.1038/s41409-019-0474-8.
434. Li A, Wu Q, Davis C, Kirtane KS, Pham PD, Sorrow ML et al. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy Is a Multifactorial Disease Unresponsive to Immunosuppressant Withdrawal. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(3):570–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.10.015.
435. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(6):781–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798682/>.
436. Corbacioglu S, Richardson PG. Defibrotide for children and adults with hepatic veno-occlusive disease post hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(10):885–98. doi: 10.1080/17474124.2017.1370372.
437. Roy Moulik N, Johnson I, van Bruggen L, Petterson T, Mycroft J, Vaidya SJ. Defibrotide treatment but not prophylaxis is useful in hepatic sinusoidal obstruction syndrome in children undergoing autologous stem cell transplant following high-dose chemotherapy: A single-center experience from the Royal Marsden Hospital, UK. *Pediatr Blood Cancer* 2020:e28677. doi: 10.1002/pbc.28677.
438. García-Bernal D, Palomo M, Martínez CM, Millán-Rivero JE, García-Guillén AI, Blanquer M et al. Defibrotide inhibits donor leucocyte-endothelial interactions and protects against acute graft-versus-host disease. *J Cell Mol Med* 2020; 24(14):8031–44. doi: 10.1111/jcmm.15434.

439. Pichler H, Horner K, Engstler G, Poetschger U, Glogova E, Karlhuber S et al. Cost-Effectiveness of Defibrotide in the Prophylaxis of Venous Occlusive Disease after Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(7):1128–33. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359910/>.
440. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379(9823):1301–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.
441. Picod A, Bonnin A, Battipaglia G, Giannotti F, Ruggeri A, Brissot E et al. Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease Prophylaxis in High-Risk Adult Patients: A Single-Center Experience Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(7):1471–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477779/>.
442. Yeates L, Slatter MA, Bonanomi S, Lim FLWI, Ong SY, Dalissier A et al. Use of defibrotide to treat transplant-associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study of the Paediatric Diseases and Inborn Errors Working Parties of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(5):762–4. doi: 10.1038/bmt.2016.351.
443. Higham CS, Melton A, Kharbanda S, Dara J, Winestone LE, Huang JN et al. A Pilot Trial of Pre-Transplant Risk Stratification and Prophylactic Defibrotide to Prevent Serious Thrombotic Microangiopathy in High-Risk Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Blood* 2020; 136(Supplement 1):9–10. doi: 10.1182/blood-2020-140475.
444. Dvorak CC, Higham C, Shimano KA. Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *Front Pediatr* 2019; 7:133. doi: 10.3389/fped.2019.00133.
445. Elfeky R, Lucchini G, Lum S-H, Ottaviano G, Builes N, Nademi Z et al. New insights into risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric HSCT. *Blood Adv* 2020; 4(11):2418–29. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492158/>.
446. Epperla N, Li A, Logan B, Fretham C, Chhabra S, Aljurf M et al. Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Br J Haematol* 2020; 189(6):1171–81. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124435/>.
447. Riwes MM, Leather H, Neal D, Bennett C, Sugrue M, Cline C et al. Association of mannose-binding lectin levels and invasive fungal disease in hematologic malignancy patients receiving myelosuppressive chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(9):1228–32. doi: 10.1038/bmt.2016.92.

448. Choteau L, Parny M, François N, Bertin B, Fumery M, Dubuquoy L et al. Role of mannose-binding lectin in intestinal homeostasis and fungal elimination. *Mucosal Immunol* 2016; 9(3):767–76. doi: 10.1038/mi.2015.100.
449. Hammad NM, El Badawy NE, Ghramh HA, Al Kady LM. Mannose-Binding Lectin: A Potential Therapeutic Candidate against Candida Infection. *BioMed research international* 2018; 2018:2813737. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854737/>.
450. Hansen TK, Thiel S, Dall R, Rosenfalck AM, Trainer P, Flyvbjerg A et al. GH strongly affects serum concentrations of mannan-binding lectin: evidence for a new IGF-I independent immunomodulatory effect of GH. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11):5383–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701711/>.
451. Sørensen CM, Hansen TK, Steffensen R, Jensenius JC, Thiel S. Hormonal regulation of mannan-binding lectin synthesis in hepatocytes. *Clinical and experimental immunology* 2006; 145(1):173–82. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16792688/>.
452. Webb BJ, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J, Lee E et al. The clinical and economic impact of cytomegalovirus infection in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2018; 20(5):e12961. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29975816/>.
453. Yakar S, Wu Y, Setser J, Rosen CJ. The Role of Circulating IGF-I: Lessons from Human and Animal Models. *ENDO* 2002; 19(3):239–48. doi: 10.1385/ENDO:19:3:239.
454. Botusan IR, Zheng X, Narayanan S, Grünler J, Sunkari VG, Calissendorff FS et al. Deficiency of liver-derived insulin-like growth factor-I (IGF-I) does not interfere with the skin wound healing rate. *PLoS One* 2018; 13(3):e0193084. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534073/>.
455. List EO, Berryman DE, Funk K, Jara A, Kelder B, Wang F et al. Liver-specific GH receptor gene-disrupted (LiGHRKO) mice have decreased endocrine IGF-I, increased local IGF-I, and altered body size, body composition, and adipokine profiles. *Endocrinology* 2014; 155(5):1793–805. doi: 10.1210/en.2013-2086.
456. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO molecular medicine* 2016; 8(4):363–74. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902202/>.
457. Conover CA, Oxvig C. PAPP-A and cancer. *J Mol Endocrinol* 2018; 61(1):T1-T10. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844094/>.
458. Hjortebjerg R, Rasmussen LM, Gude MF, Irmukhamedov A, Riber LP, Frystyk J et al. Local IGF Bioactivity Associates with High PAPP-A Activity in the Pericardial Cavity of Cardiovascular Disease Patients. *J Clin*

Endocrinol Metab 2020; 105(11). Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875328/>.

459. Zaidman VE. Estudio de la subunidad ácido-lábil y su utilidad en pediatría. Archivos argentinos de pediatría 2017; 115(4):391–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737870/>.
460. Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB, Skakkebaek NE. The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41(1):85–93. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03788.x.
461. Schilbach K, Bidlingmaier M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. Archives of endocrinology and metabolism 2019; 63(6):618–29. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939487/>.
462. Vishwamitra D, George SK, Shi P, Kaseb AO, Amin HM. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in hematological malignancies. Oncotarget 2017; 8(1):1814–44.
463. Conover CA. The IGF-p53 connection in cancer. Growth Horm IGF Res 2018; 39:25–8. doi: 10.1016/j.ghir.2017.11.007.
464. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. J Natl Cancer Inst 2000; 92(18):1472–89. doi: 10.1093/jnci/92.18.1472.
465. Lann D, LEROITH D. The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2008; 13(4):371–9. doi: 10.1007/s10911-008-9100-x.
466. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. Front. Endocrinol. 2015; 6:77.
467. Kalledsøe L, Dragsted LO, Hansen L, Kyrø C, Grønbæk H, Tjønneland A et al. The insulin-like growth factor family and breast cancer prognosis: A prospective cohort study among postmenopausal women in Denmark. Growth Horm IGF Res 2019; 44:33–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622040/>.
468. Nakanishi Y, Mulshine JL, Kasprzyk PG, Natale RB, Maneckjee R, Avis I et al. Insulin-like growth factor-I can mediate autocrine proliferation of human small cell lung cancer cell lines in vitro. J Clin Invest 1988; 82(1):354–9. Verfügbar unter: <https://www.jci.org/articles/view/113594>.
469. Vella V, Nicolosi ML, Giuliano S, Bellomo M, Belfiore A, Malaguarnera R. PPAR-γ Agonists As Antineoplastic Agents in Cancers with Dysregulated IGF Axis. Front Endocrinol (Lausanne) 2017; 8:31. doi: 10.3389/fendo.2017.00031.

470. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front. Endocrinol.* 2015; 6:77. doi: 10.3389/fendo.2015.00077.
471. Luna AM, Wilson DM, Wibbelsman CJ, Brown RC, Nagashima RJ, Hintz RL et al. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(2):268–71. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/jcem/article/57/2/268/2675403>.
472. Broeren MAC, Krabbe JG, Boesten LS, Hokken-Koelega ACS, Rijke YB de. Impact of the Choice of IGF-I Assay and Normative Dataset on the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children. *Horm Res Paediatr* 2018; 90(3):181–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286459/>.
473. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(1):65–70. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2007.02836.x>.
474. Ranke MB, Wölfle J, Schnabel D, Bettendorf M. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(43):703–9. doi: 10.3238/arztebl.2009.0703.
475. Bang P, Polak M, Woelfle J, Houchard A. Effectiveness and Safety of rhIGF-1 Therapy in Children: The European Increlex® Growth Forum Database Experience. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(5):345–57. doi: 10.1159/000371798.
476. Betzmann D, Döring M, Blumenstock G, Erdmann F, Grabow D, Lang P, Binder G. Impact of pre-transplant serum-IGF-1 on hematopoietic stem cell transplantation outcome in pediatric cancer patients. In: *ESPE Abstracts: European Society for Paediatric Endocrinology; Bioscientifica; 2021 (vol. 94)*.
477. Betzmann D, Döring M, Blumenstock G, Erdmann F, Grabow D, Lang P, Binder G. Impact of serum insulin-like growth factor-1 on HSCT outcome in pediatric cancer patients. *Transplant Cell Ther* 2022. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.027.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit mit dem Titel

Kann Serum-IGF-1 vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation das Überleben von krebskranken Kindern vorhersagen?

wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in der Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik und dem Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder (Oberarzt der Kinderendokrinologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und Leiter der pädiatrischen Endokrinologie) durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Gerhard Binder.

Das Zusammentragen und die Aufbereitung der Daten aus Patientenakten, lokal gespeicherten Arztbriefen und Datenbanken der Endokrinologie und Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen sowie die Recherche wurden von mir eigenständig nach Einarbeitung durch Prof. Dr. Gerhard Binder, Prof Dr. Michaela Döring (Oberärztin Stammzelltransplantation Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen) und Karin Weber (Hormonlabor des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen) ausgeführt. Die Ergänzung um die Daten des Kinderkrebsregisters Mainz erfolgte nach freundlicher Bereitstellung durch Dr. Desiree Grabow (2. Stellvertretende Leiterin des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz) und Claudia Bremensdorfer (Medizinische Dokumentation, Deutsches Kinderkrebsregister Mainz). Die statistische Auswertung habe ich unterstützt durch Herrn Dr. G. Blumenstock Institut für Biometrie, durchgeführt. Das Manuskript wurde von Herrn Prof. Dr. Gerhard Binder korrigiert.

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

Tübingen, den

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden im Rahmen des 59. Kongresses der European Society For Paediatric Endocrinology vom 22.-26.09.2021 vorgestellt und in Form eines ESPE Abstracts veröffentlicht (476):

Deborah Betzmann, Michaela Doring, Gunnar Blumenstock, Friederike Erdmann, Desiree Grabow, Peter Lang, Gerhard Binder. Impact of pre-transplant serum-IGF-1 on hematopoietic stem cell transplantation outcome in pediatric cancer patients. In: ESPE Abstracts: European Society for Paediatric Endocrinology; Bioscientifica; 2021 (vol. 94).

Durch das Journal Transplantation and Cellular Therapy erfolgte folgende Publikation (477):

Betzmann D, Döring M, Blumenstock G, Erdmann F, Grabow D, Lang P et al. Impact of serum insulin-like growth factor-1 on HSCT outcome in pediatric cancer patients. Transplant Cell Ther 2022. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.027.

9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Binder sowohl für die Überlassung des interessanten Themas als auch für die so kontinuierliche und zuverlässige Unterstützung und die Ermutigung zur Publikation bedanken.

Großer Dank gilt auch Prof. Dr. Michaela Döring für die Betreuung von onkologischer Seite, die freundschaftliche Zusammenarbeit sowie ihre Zuversicht, die mich stets motivierte.

Bei PD Dr. Roland Schweizer bedanke ich mich für das Teilen des Büros und die angenehme Arbeitsatmosphäre, welche mir den Start in das Promotionsprojekt erleichterten.

Danken möchte ich auch Frau Karin Weber für die freundliche Einarbeitung in die alte endokrinologische Datenbank und die Referenzwerte des Hormonlabors.

Vielen Dank an Frau Dr. Desiree Grabow und Claudia Bremensdorfer für die Zusammenarbeit und die viele Zeit, welche Sie für die Bereitstellung der Daten des Kinderkrebsregisters Mainz aufgewendet haben.

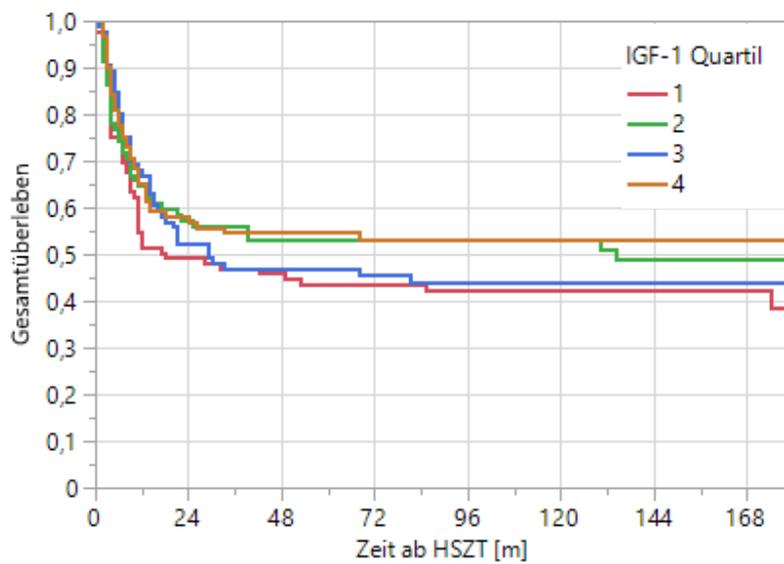
Dr. Gunnar Blumenstock bin ich sehr dankbar für die kompetente und wiederholte Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

10 Lebenslauf

Nicht veröffentlicht

11 Anhang

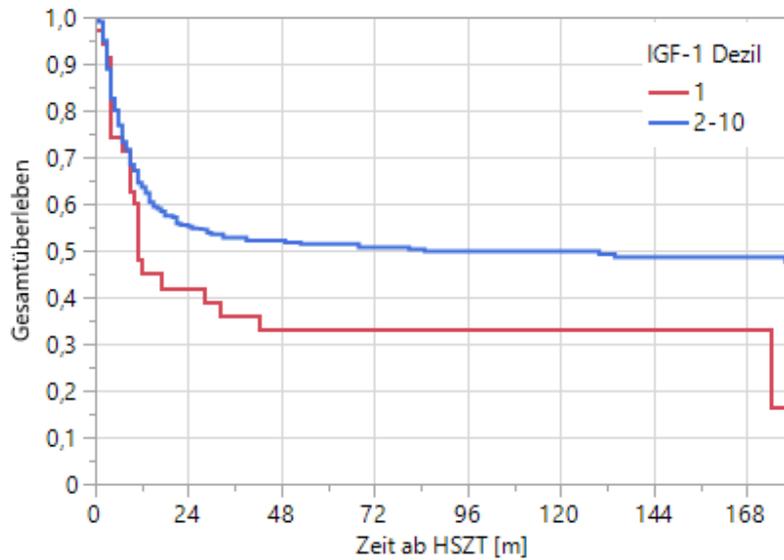
11.1 Weitere Kaplan-Meier-Schätzer zu den allogenen transplantierten Patienten



Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben der allogenen transplantierten Patienten, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

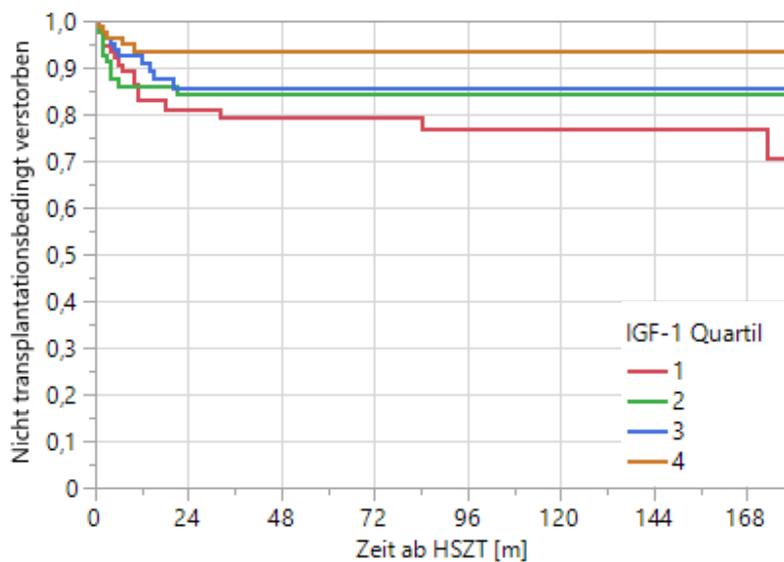
m = Monate.

Anhang



Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben der allogenen transplantierten Patienten, stratifiziert nach IGF-1 Dezil.

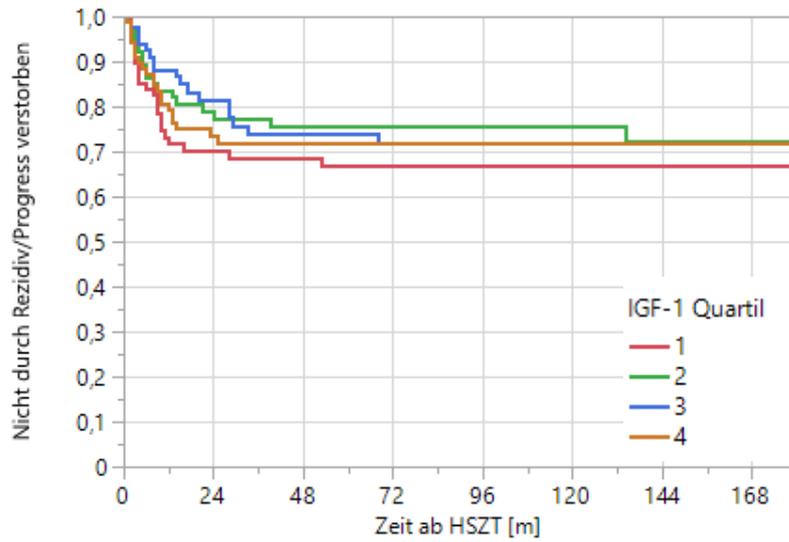
m = Monate.



Kaplan-Meier-Schätzer für die transplantationsbedingte Mortalität der allogenen transplantierten Patienten, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.

Anhang



Kaplan-Meier-Schätzer für die Mortalität durch Rezidiv/Progress der Grunderkrankung der allogenen transplantierten Patienten, stratifiziert nach IGF-1 Quartil.

m = Monate.