

**Energieverbrauch bei konstitutioneller
Entwicklungsverzögerung
Diagnosestellung im präpubertären Stadium**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Tamar Kavelashvili

aus Tiflis/Georgien

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Bettina Christine Gohlke
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Susanne Bechthold-Dalla Pozza

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.12.2024

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde, Abteilung für Kinder-Endokrinologie,
-Diabetologie, -Adipositas und Stoffwechsel

Für meine Kinder
Konstantin und Elisabeth

„Es gibt nichts Kleines in der Welt, es kommt auf den Standpunkt an.“
August Oetker (1862–1918), deutscher Apotheker (Hirth, 2019)

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	11
1.1	Stellenwert der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung	11
1.2	Grundlagen der körperlichen Entwicklung	12
1.2.1	Wachstum und Pubertät	12
1.2.2	Regulation des Wachstums und der Pubertät	15
1.3	Kleinwuchs als Grenzsituation des normalen Wachstums	18
1.3.1	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	19
1.3.2	Familiärer Kleinwuchs	24
1.3.3	Idiopathischer Kleinwuchs	25
1.4	Beurteilung des kindlichen Wachstums und der Reifeentwicklung	26
1.4.1	Auxologie	26
1.4.2	Wachstumskurven und „Standard Deviation Score“ (SDS)	26
1.4.3	Knochenalter	29
1.4.4	Endgrößenprognose	31
1.4.5	Beurteilung der Pubertät	31
1.5	Energiehaushalt	32
1.5.1	Energieverbrauch des gesunden Menschen	32
1.5.2	Messmethoden des Energieverbrauches	34
1.5.2.1	Kalorimetrie	34
1.5.2.2	Doubly Labeled Water (DLW)	35
1.5.2.3	Akzelerometrie	35
1.5.2.4	SenseWear®-Armband	36
1.6	Fragestellung und Hintergründe	38
2.	Material und Methoden	40
2.1	Auswahl von Proband*innen	40
2.2	Datenerhebung	42
2.3	Ermittlung der auxologischen Parameter	43
2.4	Laboruntersuchungen	43

2.5	Bestimmung des Knochenalters	44
2.6	Berechnete Werte	44
2.7	Energiemessung	45
2.8	Nachkontrolle und Gruppenbildung	46
2.9	Statistik	51
3.	Ergebnisse	53
3.1	Auxologische Parameter	53
3.2	Integrale Wachstumsfaktoren	57
3.3	Energieverbrauch	59
3.3.1	Gesamtenergieverbrauch	59
3.3.2	Energieverbrauch bei moderater bis starker körperlicher Aktivität (> 3 MET)	61
3.3.3	Energieverbrauch bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET)	63
3.3.4	Grundumsatz während des Schlafens zwischen 0:00 und 2:00 Uhr	65
3.3.5	Grundumsatz während des Schlafens zwischen 3:00 und 5:00 Uhr	66
3.3.6	Fazit der Energiemessung	68
3.4	Nachuntersuchung: retrospektive Analyse der initialen Verdachtsdiagnose „Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung“ (KEV) anhand des Verlaufs – Validität der Familienanamnese und des Retardierten Knochenalters in der Diagnosestellung	68
3.4.1	„Bestätigte KEV“ im Vergleich zur „nicht-bestätigten KEV“	71
3.4.2	„Bestätigte KEV“ im Vergleich zum „reinen familiären Kleinwuchs (FKW)/idiopathischen Kleinwuchs (IKW)“	74
3.4.3	„Nicht-bestätigte KEV“ im Vergleich zum „reinen FKW/IKW“	78
4.	Diskussion	81
4.1	Größe und Zielgröße	81
4.2	Gewicht und BMI	83
4.3	IGF-I- und IGF-BP-3-Serumkonzentrationen	84
4.4	Unterschiede im Energieverbrauch – postprandiale Thermogenese	85
4.5	Welche Parameter helfen bei der Differenzierung?	89
4.6	Einschränkungen der Arbeit	91
5.	Zusammenfassung	93
6.	Anhang	95

7.	Abbildungsverzeichnis	99
8.	Tabellenverzeichnis	103
9.	Literaturverzeichnis	105
10.	Danksagung	123

Abkürzungsverzeichnis

α -MSH	α -Melanozyten-stimulierendes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
B	Brustentwicklung (aus Tanner-Stadien)
BMI	Body Mass Index
BSCOC	Berlin School Children's Cohort
CDGD	Constitutional Delay of Growth and Adolescent Development
DLW	Doubly Labeled Water
EAP1	Enhanced-at-puberty 1
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FKW	Familiärer Kleinwuchs
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FTO	Fat mass and obesity associated protein
G	Genitalentwicklung (aus Tanner Stadien)
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHRIH	Growth Hormone Inhibiting Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GWAS	Genome-Wide Association Study
hGH	human Growth Hormone
HS6ST1	Heparan Sulfate 6-O-Sulfotransferase 1

IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3
IGSF10	Immunoglobulin superfamily member 10
IKW	Idiopathischer Kleinwuchs
IL17RD	Interleukin-17-receptor D
KA	Knochenalter
kal	Kalorie
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KVWP	Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LH	Luteinisierendes Hormon
MET	Metabolic Equivalent of Task
Non-REM	Non Rapid Eye Movement
O ₂	Sauerstoff
PH	Pubic Hair (aus Tanner Stadien)
PHV	Peak Height Velocity
REM	Rapid Eye Movement
RNA	Ribonucleic Acid
SD	Standard Deviation
SDS	Standard Deviation Score

SEMA3A	Semaphorin 3 A
SGA	Small for Gestational Age
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
TAC3	Tachykinin 3
TACR3	Tachykinin receptor 3

1. Einleitung

1.1 Stellenwert der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung

Die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät (KVWP), auch als „Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung“ (KEV) bezeichnet, ist neben dem familiären/ethnischen Kleinwuchs die häufigste Diagnose im Rahmen der Kleinwuchsabklärung. Der Anteil von Kindern mit reiner KEV an den Patient*innen, die wegen Kleinwuchs in der Sprechstunde vorgestellt werden, beträgt 30–40 % (Palmert und Dunkel, 2012). Bezieht man die Kombination aus KEV und familiärem Kleinwuchs mit ein, steigt der Prozentsatz weiter und unterstreicht, wie relevant diese Diagnose bei der Abklärung eines Kleinwuchses im kinderärztlichen Alltag ist.

Die Körpergröße spielt eine wichtige Rolle sowohl in der Medizin als auch in der Gesellschaft, denn mit den Körpermaßen werden instinktiv bestimmte menschliche Eigenschaften assoziiert und der entsprechenden Person zugeschrieben. So prägt die Körpergröße das eigene Selbstbild und auch das Interaktionsmuster des Individuums mit seiner Umwelt. In der wissenschaftlichen Literatur wird immer wieder über eine Benachteiligung der kleinwüchsigen Menschen diskutiert, auch wenn die Datenlage dazu kontrovers und nicht eindeutig ist (Gerharz et al., 2003; Howard und Dunkel, 2019). Kleinere Kinder werden oft als zurückgezogen, ängstlich, aggressiv und wenig selbstbewusst beschrieben (Gerharz et al., 2003). Im Hinblick auf die schulischen Leistungen wurde ihnen in der Vergangenheit sogar eine niedrigere Intelligenz als normalwüchsigen Kindern zugeschrieben (Downie et al., 1997; Molinari et al., 2002; Skuse et al., 1994). Diese Daten werden heute aufgrund methodischer Mängel angezweifelt und gelten als obsolet (Howard und Dunkel, 2019). Unbestritten ist aber, dass der Leidensdruck der Jugendlichen mit KEV erheblich sein kann, denn sie sind nicht nur kleiner als Gleichalterige, sondern zeigen aufgrund des späteren Pubertätsbeginns lange kaum Zeichen einer Reifeentwicklung (Binder, 2010; Howard und Dunkel, 2019; Zhu und Chan, 2017). In jüngeren Studien wird vermutet, dass die KEV und die damit verbundene spät ablaufende Pubertät außer der psychischen Belastung für die zumeist männlichen Jugendlichen auch einen möglichen Risikofaktor für einige organische

Erkrankungen oder Stoffwechselauffälligkeiten mit dem fortschreitenden Alter darstellt (Howard und Dunkel, 2019).

Die ersten Beobachtungen über einen Zusammenhang zwischen der Pubertät und der Körpergrößenentwicklung fanden in den Jahren 1770–1870 während der Armeeerkrutierungen in Norwegen statt (Hesse und Siafarikas, 2003). Mehrere Jahrzehnte später, im Jahr 1933, beschrieb der Berliner Pädiater Rosenstern zum ersten Mal die „weit außerhalb der Variationsbreite liegende Verzögerungen der Reife“, wobei die Endgröße wegen der verzögerten körperlichen Entwicklung später als dem Durchschnitt entsprechend erreicht wurde und im Normbereich lag. Ausführlicher stellte der amerikanische Endokrinologe Wilkins im Jahr 1950 klinische Charakteristika der verzögerten Reifung dar und führte den Begriff „Constitutional Delay of Groth and Adolescent Development“ (CDGD) in die Literatur ein (Wilkins, 1950).

1.2 Grundlagen der körperlichen Entwicklung

1.2.1 Wachstum und Pubertät

Das körperliche Wachstum ist ein komplexer und dynamischer Grundprozess, der mit der Befruchtung der Eizelle beginnt und mit der Verschmelzung der Epi- und Metaphysen der Röhrenknochen endet. Verschiedene funktionelle Vorgänge der Reifung begleiten diesen Hergang (Hauffa, 2008; Kiess, 1999). Zellbiologisch betrachtet resultiert das Wachstum aus proliferativen Zellantworten auf wachstumsstimulierende Faktoren. Dabei werden zahlreiche Gene aktiviert, supprimiert und verschiedene Syntheseleistungen in Gang gesetzt (Kiess, 1999; Rosenbloom, 2007).

Nun hat das kindliche Wachstum keinen linearen Verlauf und folgt einem gewissen Progressionsmuster. Nach der schnellsten postnatalen Wachstumsphase sinkt die Wachstumsrate zum 12. Lebensmonat und geht im weiteren Verlauf kontinuierlich zurück. Mit etwa 6 bis 7 Jahren zeigt sich ein schwach ausgeprägter Wachstumsschub, der sogenannte „Mid-Growth-Spurt“, welcher im zeitlichen Zusammenhang mit dem Anstieg der Sekretion der androgenen Nebennieren-Hormone steht (sog. Adrenarche). Der im Längenwachstum entscheidende Pubertätswachstumsschub, der während der

Gonadarche stattfindet, wird jedoch durch den Anstieg der gonadalen Hormone ausgelöst und weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Mädchen erleben ihren Pubertätswachstumsschub eher am Anfang ihrer Pubertät, im Durchschnitt mit 11–13,5 Jahren, somit etwa zwei Jahre früher als Jungen und beenden ihr Wachstum mit durchschnittlich 15–17,5 Jahren. Demgegenüber tritt der Pubertätswachstumsschub bei Jungen im Alter von 13–15,5 Jahren auf und mit 17–19,2 Jahren erreichen sie üblicherweise ihre Erwachsenengröße (Prader, 1981; Sinnecker, 1999; Stolecke, 1992).

Mit der Pubertät beginnt die Reifung der primären Geschlechtsmerkmale Gonaden und Genitalien und auch die Entwicklung der sekundären Geschlechtszeichen wie die geschlechtsspezifische Körperform und Behaarung, das Brustdrüsenwachstum sowie Menarche bei Mädchen und der Stimmbruch bei Jungen mit dem Ziel des Erreichens der Fortpflanzungsfähigkeit (Sinnecker, 1999). Der Pubertätszeitpunkt ist bei Mädchen durch die Thelarche, Entwicklung der Brustdrüsen, definiert. Innerhalb von sechs Monaten folgt darauf zumeist die Pubarche, die Schambehaarung, die aber auch der Thelarche vorangehen kann. Unter Einfluss der adrenalen Androgene kommt es ca. ein Jahr später zur Axillarbehaarung und schließlich, etwa 2,5 Jahre nach ersten Pubertätszeichen, setzt die erste Regelblutung, die Menarche, ein. Die männliche Pubertät beginnt mit dem Wachstum des Penis und der Zunahme des Hodenvolumens, gefolgt von der Entwicklung der Scham- und Axillarbehaarung, dem Stimmbruch und dem Bartwuchs, wobei die beiden letzteren zeitlich sehr variabel sind (Brämwig und Dübbers, 2009; Largo und Prader, 1983a, 1983b; Sinnecker, 1999). Der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns orientiert sich zwar an dem chronologischen Alter, unterliegt aber, wie die nachfolgenden Tabellen 1 und 2 zeigen, einer großen altersbezogenen Streuung.

Tab. 1: Normalbereich für das zeitliche Auftreten der Pubertätsmerkmale bei Mädchen (modifiziert nach Binder, 2010; Brämwig und Dübbers, 2009).

PH2, B2 Tannerstadien der Pubesbehaarung und Brustentwicklung; PHV „Peak Height Velocity“ (Zeitpunkt des maximalen pubertären Wachstumsschubes)

Pubertätsmerkmal	Mittelwert (Jahren)	SD (Jahren)	Zeitraum (Jahren)	
			-2 SD	+2 SD
PH 2	10,4	1,2	8	12,6
B 2	10,9	1,2	8,5	13,3
PHV	12,2	1,2	10,2	14,2
Menarche	13,4	1,1	11,2	15,6

Tab. 2: Normalbereich für das zeitliche Auftreten der Pubertätsmerkmale bei Jungen (modifiziert nach Binder, 2010; Brämwig und Dübbers, 2008).

G2, PH2 Tannerstadien der Genitalentwicklung und der Pubesbehaarung; PHV „Peak Height Velocity“ (Zeitpunkt des maximalen pubertären Wachstumsschubes)

Pubertätsmerkmal	Mittelwert (Jahren)	SD (Jahren)	Zeitraum (Jahren)	
			-2 SD	+2 SD
G 2	11,2	1,5	8,2	14,2
Hodenvolumen (>3 ml)	11,9	0,9	10,1	13,7
PH 2	12,2	1,5	9,2	15,2
PHV	13,9	0,8	12,3	15,5

Hinsichtlich des Beginns der Reifeentwicklung ist an dieser Stelle der sogenannte „säkulare Trend“ zu erwähnen. Unter Berücksichtigung der Meilensteine der Entwicklung setzt die Pubertät heute um etwa 4 Jahre früher als vor 150 Jahren ein. Das Menarchealter liegt laut der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) aktuell bei 12,8 Jahren im Gegensatz zu 17 Jahren im 19. Jahrhundert (Gohlke und Woelfle, 2009; Kahl et. al.; 2007). Als Ursachen für diese beschleunigte Entwicklung werden vor allem eine bessere Ernährung, Hygiene und medizinische Versorgung diskutiert. Allerdings zeigt sich in den letzten Jahrzehnten eine Abschwächung des säkularen Trends für die Menarche und eine eher deutlicher werdende Vorverlegung der Thelarche weltweit (Gohlke und Woelfle, 2009). Nach Eckert-Lind et al. (2020) reduzierte sich das Alter der Thelarche von 1977 bis 2013 um fast 3 Monate pro Jahrzehnt.

1.2.2 Regulation des Wachstums und der Pubertät

Das menschliche Wachstum ist ein Resultat komplexer Vorgänge, die durch endogene und exogene Faktoren gesteuert und beeinflusst werden. In verschiedenen Zeitabschnitten des Wachstums weisen sie eine unterschiedliche Bedeutung auf und ergeben einen mehr oder weniger individuellen Wachstumsverlauf. Während für die fetale Entwicklung die Bereitstellung von Nährstoffen und Sauerstoff durch die Plazenta entscheidend ist, werden postnatal verschiedene Hormone zunehmend wichtiger. Die optimalen Bedingungen tragen zur maximalen Entfaltung des genetischen bzw. endogen vorgegebenen Wachstumspotentials bei (Kiess, 1999).

An erster Stelle in der Wachstumsregulation sind das Wachstumshormon (human Growth Hormone, hGH) und die „insulinähnlichen Wachstumsfaktoren“ (Insulin-like Growth Factors, IGFs) zu nennen. Diese fungieren als wichtigste Botenstoffe im gesamten Wachstumsprozess. Das humane Wachstumshormon wird in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert und episodisch sezerniert. Dieser Vorgang wird in erster Linie durch die hypothalamischen Faktoren wie Growth Hormone Releasing-Hormone (GHRH) und Growth Hormone Release Inhibiting Hormone (GHRH) gesteuert, deren Freisetzung wiederum durch zahlreiche Neurotransmitter (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Acetylcholin, GABA) kontrolliert, aber auch vom Schlaf-Wach-Rhythmus, Blutzucker, Stress etc. beeinflusst wird. Das hGH hat ein breites Wirkungsspektrum und beteiligt sich nicht nur am Wachstumsvorgang, sondern durch die Stimulation der Lipolyse, Glukoneogenese, Ketogenese und Proteinsynthese auch am gesamten Stoffwechsel. Das Wachstum wird durch einen anabolen Effekt auf den Knorpel und die Knochen erzeugt. Diese Wirkung sistiert bei Pubertätsabschluss. Eine weitere für das Wachstum bedeutsame Funktion des hGHs ist die Stimulation der Synthese von IGFs, vor allem vom wachstumsbedeutenden IGF-I und von deren Bindungsproteinen (Insulin-like Growth Factor Binding Proteins, IGFBPs), in erster Linie vom IGFBP-3 (Binder, 2010; Kiess, 1999; Rosenfeld, 2003). IGF-I und IGFBP-3 haben eine besondere Bedeutung als Vermittler zwischen hGH und dessen wachstumsstimulierender Wirkung. IGF-I löst in erster Linie die zum Längenwachstum erforderlichen proliferativen Zelleffekte wie Ionenfluss, Aminosäuren- und Glukosetransport, RNA-Synthese aus.

IGFs sind im Blut an IGFBPs gekoppelt. Von mindestens 6 Klassen ist IGFBP-3 das für das Wachstum wichtigste IGF-Reservoir im Blut, welches in der Leber produziert wird und außer der Speicherfunktion auch zur Regulierung der IGF-I-Aktivität beiträgt (Blum et al., 1993; Grumbach, 2002). Auch im Gewebe ist der Hauptteil der IGFs an die lokalen IGFBPs gebunden. IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentrationen sind wesentliche Parameter in der Wachstumsdiagnostik (Hauffa, 2008).

IGF-I gewinnt auch im Pubertätsablauf immer mehr Bedeutung. Papadimitriou et al. (2022) definieren IGF-I sogar als Hauptdeterminant für den Beginn der Pubertät, wobei es das Wegfallen hemmender Wirkungen auf die hypothalamische Gonadotropin Releasing-Hormone (GnRH) auslöse.

Die Regulation der Pubertät ist nicht weniger komplex als die des Wachstums und kann nur im engen Zusammenspiel mit Wachstumsprozessen betrachtet werden. Zu einem bestimmten Zeitpunkt im Wachstumsprozess reduzieren sich die hemmenden Einflüsse des zentralen Nervensystems auf die GnRH-Sekretion und auf die Sensibilität des negativen Rückkopplungsmechanismus für die gonadalen Steroide. Die Sekretion von GnRH wird verstärkt und stimuliert die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH). Das hypothalamisch-hypophysär-gonadale System aktiviert sich auf den höchsten Level und die Pubertät beginnt (Howard, 2019b; Sinnecker, 1999). Entscheidend für die Initiierung der Pubertät scheint ein plötzliches Wegfallen von „Pubertätsbremsen“, also hemmenden Einflüssen auf die pubertäre Entwicklung zu sein. Die Mechanismen, durch die die zentrale Hemmung des neuroendokrinen Systems zustande kommt, sind vielfältig. In diesem Zusammenhang wurden 1997 von Bourguignon et al. Veränderungen des GABA-Glutamat-Gleichgewichts beschrieben. In neuen Studien erscheint die Rolle des Kisspeptins als bedeutender Initiator der GnRH-Aktivität und damit der Pubertät entscheidend (Plant, 2015; Smith et al., 2006). Jedoch wird die Kisspeptin-Biosynthese im Hypothalamus durch weitere komplexe Faktoren koordiniert, die wiederum durch eine Reihe epigenetischer Mechanismen reguliert werden (Messina et al., 2016; Toro et al., 2018). In der Arbeit von Manfredi-Lozano et al. (2016) zeigten sich Hinweise darauf, dass vor allem das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH) durch die Steuerung der Kisspeptin- sowie der Leptin-Signalwege auf

genetischer Ebene in der metabolischen Regulierung der Pubertät entscheidend ist. Das Hormon Leptin spielt eine wichtige Rolle in der Interaktion zwischen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und dem Stoffwechsel. Auf diesem Weg reguliert es den Energiehaushalt und ist gleichzeitig ein bedeutender Faktor in der Pubertät (Farooqi, 2002; Nunziata et al., 2018).

Über die genetischen Hintergründe des Wachstums und der Reifeentwicklung gibt es in den letzten Jahren immer wieder neue Erkenntnisse. Sicher ist, dass sowohl der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns als auch die Geschwindigkeit des Entwicklungsfortschrittes sowie die Endgröße weitgehend genetischen Faktoren unterliegen (Banerjee und Clayton, 2007; Howard, 2018; Howard, 2019b; Mancini, 2022). Umfangreiche Metaanalysen der GWAS (Genome-wide Association Study) identifizierten zahlreiche genetische Vorgänge, die für die Initiierung der Pubertät verantwortlich sind (Day et al., 2017). Insgesamt wird der Anteil der genetischen Kontrolle in der Variabilität des Pubertätszeitpunktes bis zu 80 % und in der normalen menschlichen Variation der Körperhöhe bis zu 90.% vermutet (Hirschhorn und Lettre, 2009; Howard und Dunkel, 2019; Silventoinen et al., 2000). Das Vererbungsmuster ist meistens autosomal-dominant mit und ohne vollständige Penetranz (Howard, 2018). In der Arbeit von Winter et al. (2016) wurde das autosomal-dominante Vererbungsmodell bestätigt, jedoch mit einem geschlechtsspezifischen Muster. So dominierte bei Mädchen eine Erbllichkeit über die mütterliche Linie, während das Merkmal bei Jungen gleichermaßen mütterlicher- und väterlicherseits oder bilinear übertragen wurde. Die Ergebnisse deuteten auch auf einen stärkeren Phänotyp bei Jungen hin.

Ein ungestörter Wachstums- und Reifungsprozess wird zusätzlich durch das Vorhandensein adäquater Mengen an weiteren endogenen und exogenen Faktoren wie Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, aber auch durch eine ausgewogene Zufuhr von Nährstoffen gewährleistet. Natürlich muss ein von chronischen körperlichen und psychischen Erkrankungen ungestörtes Entwicklungspotenzial gegeben sein (de Muinich Keizer und Mul, 2001; Kiess, 1999).

Die hypothalamische Steuerung der Pubertät wird durch zahlreiche Umweltfaktoren beeinflusst. Zunehmend wird eine Rolle von „endokrin wirksamen Stoffen“ diskutiert.

Diese „endocrine disruptures“ finden sich nicht nur in der Umwelt, sondern auch in vielen häufig angewandten Produkten und Arzneimitteln, unter anderem Paracetamol und Betamethason (Drobna et al., 2018; Milesi et al., 2018; Mouritsen et al., 2010).

1.3 Kleinwuchs als Grenzsituation des normalen Wachstums

Übereinstimmend mit internationalen Publikationen wird in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (2016) der Kleinwuchs als eine Körperlänge definiert, die unterhalb des 3. Perzentils, entsprechend -1,88 SDS, liegt. Somit gelten 3 % aller deutschen Kinder definitionsgemäß als kleinwüchsig. Tabelle 3 soll die zahlreichen Ursachen des Kleinwuchses darstellen.

Tab. 3: Ursachen des Kleinwuchses im Kindes- und Jugendalter (nach Binder, 2010)

• Familiärer oder idiopathischer Kleinwuchs • Kleinwuchs durch konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät • Syndromatischer Kleinwuchs (Minoranomalien) - Ullrich-Turner-Syndrom - Noonan-Syndrom - Silver-Russell-Syndrom - Prader-Willi-Syndrom - Down-Syndrom u. a. • Skellett dysplasien (Dysproportioniertem Körperbau) - Achondroplasie - Hypochondroplasie - Spondyloepiphyseäre Dysplasie - Dyschondrosteose u. a. • Intrauteriner Kleinwuchs ohne Aufholwachstum • Endokriner Kleinwuchs - Wachstumshormonmangel - Hypothyreose - Cushing-Syndrom - Hypogonadismus - Wachstumshormonrezeptordefekt und andere seltene Störungen der GH-IGF-I-Achse	• Organischer Kleinwuchs - Kardiale Ursachen - Pulmonale Ursachen - Gastrointestinale Erkrankungen - Renale Ursachen - Chronische Anämie - Muskuläre und neurologische Erkrankungen - Chronisch-entzündliche Erkrankungen • Kleinwuchs durch metabolische Störungen - Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels - Störungen des Kohlenhydratmetabolismus - Störungen des Lipidmetabolismus - Störungen des Aminosäuren- und Proteinmetabolismus - Störungen des Knochenmetabolismus • Psychosozialer Kleinwuchs - Psychosoziale Deprivation - Depression - Anorexia nervosa • Kleinwuchs durch iatrogene Ursachen - Hochdosierte systemische und lokale Glukokortikoidtherapie - Bestrahlung - Chemotherapie
--	--

Die vorliegende Arbeit befasst sich nur mit Grenzvarianten des normalen kindlichen Wachstums: der konstitutionellen Verzögerung des Wachstums und der Pubertät, dem familiären und dem idiopathischen Kleinwuchs.

1.3.1 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Unter konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) versteht man grundsätzlich eine zeitliche Verzögerung des Wachstums und der Pubertät bei sonst gesunden Kindern. Hinsichtlich der zeitlichen Vorstellung des Pubertätsverlaufs wird in der klinischen Definition der KEV von den meisten Autoren sowie nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin die „späte Pubertät“ (Pubertas tarda) festgelegt als das Fehlen der sekundären Pubertätszeichen, wie die Zunahme des Hodenvolumens bzw. die Brustentwicklung im Alter von 2 SD über dem Altersmittelwert der entsprechenden Population, 14 Jahren bei Jungen und 13,5 Jahren bei Mädchen (Palmert und Dunkel, 2012; Sinnecker, 1999). Pubertas tarda liegt ebenfalls vor, wenn das Zeitfenster von einem Stadium B2 bis zur Menarche mehr als 5 Jahre bei Mädchen bzw. von den ersten Pubertätszeichen bis zu P5G5 nach Tanner bei Jungen mehr als 5,5 Jahre beträgt oder wenn eine erfolgte Pubertätsentwicklung länger als 18 Monate pausiert (Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) e.V., 2011).

Nach einer unauffälligen intrauterinen Entwicklung liegen die Geburtslänge und das Geburtsgewicht bei KEV-Patient*innen üblicherweise im Normbereich (Bierich, 1992). Während sich das Kind psychomotorisch altersgemäß entwickelt, verzögert sich die Wachstumsgeschwindigkeit im Kleinkind- und Vorschulalter und die Körpergröße liegt typischerweise auf bzw. unter der 3. Perzentile (Butenandt und Kunze, 2010). Die Phase des präpubertären Wachstums ist verlängert und die Pubertät tritt verzögert ein. Somit fallen Kinder mit KEV vor allem aufgrund ihres Kleinwuchses auf. Hierbei ist die Berücksichtigung der ethnischen Zugehörigkeit bedeutsam, denn die Körpergröße variiert je nach ethnischer Gruppe. Das Vorliegen des Kleinwuchses ist nach Binder (2010) bei KEV jedoch nicht entscheidend, denn eine verzögerte Pubertätsentwicklung als Hauptkriterium der KEV kann grundsätzlich sowohl bei Kleinwüchsigen als auch Hochwüchsigen oder normal großen Kindern vorkommen.

Ein weiteres wichtiges Charakteristikum der KEV ist die verzögerte Entwicklung des Knochenalters. Dieses ist um mehr als 2 SD (bis zu 2 Jahren, je nach Altersgruppe) retardiert und entspricht der kleineren Körpergröße. Durch den übereinstimmenden Rückstand der Knochen- und Körperlängenentwicklung bleibt das Wachstumspotential länger erhalten (Rohani et al., 2018). Erreicht das Knochenalter den entsprechenden Entwicklungsgrad, beginnt die Pubertät (Sinnecker, 1999). Aus dieser Sicht betrachtete Ranke (2000) die verspätete Pubertät als Folgeerscheinung der verlangsamten Gesamtentwicklung und ordnete KEV den sekundären Kleinwuchsformen zu.

Eine familiäre Häufung der verzögerten Pubertät lässt sich nachweisen, 80 % der KEV-Patient*innen haben mindestens ein Familienmitglied mit ähnlichem Pubertätsverlauf (Wehlkamp et al., 2008). In der neusten Studie von Barroso et al. (2020) wird die Familiarität mit 50–75 % angegeben. Dabei ist die Vererbung autosomal-dominant mit oder ohne vollständiger Penetranz. Da die konstitutionellen Merkmale bei einigen Patient*innen fehlen können, wird im englischen Sprachraum in den letzten Jahren auch ein neuer Begriff, „self-limited delayed puberty“, verwendet (Howard, 2018).

Oft weisen Kinder mit KEV zusätzlich einen familiären Kleinwuchs auf. Soliman und De Sanctis (2012) geben diese Kombination mit 40 % aller kleinwüchsigen Kinder an. Untersuchungen zeigen, dass Jungen häufiger als Mädchen betroffen sind (Binder, 2010; Sedlmeyer und Palmert, 2002).

Unter der Annahme KEV sei ein vorübergehender Zustand und keine medizinische Störung, wird erwartet, dass letztlich eine Erwachsenengröße im Normalbereich sowie die vollständige körperliche Reife erreicht wird (Butenandt et al., 2005). Demgegenüber berichten Bierich (1992) und später Rohani et al. (2018), dass die Endgröße der KEV-Patient*innen im Schnitt um 1,85 SD unterhalb des Durchschnitts der gesunden Erwachsenen liegt. Weitere Autor*innen zeigen wiederum, dass die Erwachsenengröße der KEV-Patient*innen zwar vermindert ist, aber noch im unteren familiären Streubereich liegt (Poyrazoğlu et al., 2005; Soliman und De Sanctis, 2012). Interessant ist die Beobachtung, dass die Endgröße stärker von der durch die Elterngröße berechneten Zielgröße abweicht, wenn das Wachstum bei einem Kind mit KEV bereits zu einem frühen

Zeitpunkt der Entwicklung beeinträchtigt ist (Wehlkamp et al., 2007). Die Berechnung der Zielgröße wird im Abschnitt „Beurteilung des kindlichen Wachstums und der Pubertätsentwicklung“ näher erläutert.

Die Pathogenese dieser langsameren Gesamtentwicklung ist weitgehend unbekannt. Es gibt jedoch verschiedene Ansätze und Vermutungen. Obwohl bei Kindern mit KEV kein Wachstumshormonmangel vorliegt, findet sich meist eine niedrignormale IGF-I-Serumkonzentration, aber – diagnostisch wegweisend – eine normale IGFBP-3-Serumkonzentration (Bideci et al., 2002; Han et al., 2011; Kiess, 1999; Şen et al., 2010). Man vermutet, dass die relativ niedrige IGF-I-Konzentration zu einer verminderten Empfindlichkeit der Gonaden auf die gonadotrope Stimulation führen könnte und es damit zu einer Verzögerung der Reifeentwicklung kommt (Sinnecker, 1999). Als Grund des eher niedrigen IGF-I-Spiegels bei KEV-Patient*innen wird in jüngeren Studien eine suboptimale Ernährung bzw. ein niedriges Gewicht angenommen und es wird vermutet, dass das verzögerte Wachstum das Ergebnis des reduzierten Gewichts sein könnte, denn Kinder mit KEV sind häufig nicht nur klein, sondern auch untergewichtig (Bideci et al., 2002; Han et al., 2006; Şen et al., 2010). Dieses Phänomen wird allerdings immer häufiger kontrovers diskutiert. Interessant ist in diesem Zusammenhang einerseits eine starke Korrelation zwischen dem Leptin-Plasmaspiegel und der Körperfettmasse bzw. dem Body-Mass-Index (BMI) (Bideci et al., 2002; Howard, 2019a; Murray et al., 2011) und andererseits ein vermutlicher Zusammenhang zwischen KEV und einer Hypoleptinämie (El-Eshmawy et al., 2010; Gill et al., 1999). Das Hormon Leptin ist vorwiegend vom Fettgewebe produziertes Adipokin, welches Hunger und Sättigungsgefühl steuert und damit ein wichtiges Signal für eine ausreichende Energieversorgung darstellt. Leptin fungiert aber auch, wie oben bereits ausgeführt, als ein Trigger der Reifeentwicklung. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Wirkung von Leptin in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse über Interneuronen im Hypothalamus zustande kommt, die ihrerseits dann die GnRH-Zellen aktivieren (Ratra und Elias, 2014). Somit beteiligt sich Leptin wahrscheinlich an der Regulation der GnRH-Sekretion und verbindet den Ernährungszustand mit der Pubertätsentwicklung.

Einige wissenschaftliche Gruppen haben versucht, die Rolle der Ernährung in der KEV zu analysieren. Kulin et al. kamen bereits 1982 zum Ergebnis, dass eine Unterernährung die Geschlechtsreife bei Jungen um 3 Jahre und das Einsetzen der Menarche bei Mädchen um 2,1 Jahre verzögert. Zahlreiche neue Untersuchungen bestätigen diese Erkenntnis: Bau et al. (2009) zeigten in ihren Untersuchungen von 1840 Schulkindern (Berlin School Children's Cohort, BSCOC), dass untergewichtige Mädchen ($< -1,4$ BMI-SDS) ihre Menarche später (13,7 Jahre) als normal- (12,8 Jahre) und übergewichtige (12,5 Jahre) Probandinnen bekamen. Viel deutlicher ist die Verzögerung des Menarchealters bei extrem untergewichtigen Mädchen mit Anorexia nervosa (Rozé et al., 2007). Nicht nur eine verringerte Kalorienzufuhr, sondern auch ein gesteigerter Energieverbrauch, z.B. durch intensive sportliche Aktivität könnte ebenfalls zu einer verzögerten Menarche führen (Muñoz-Calvo und Argente, 2016). Brix et al. (2020) zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Übergewicht und dem frühen Einsetzen der Pubertät bei Mädchen. In der Arbeit von Tomova et al. (2015) wurde der gleiche Effekt von Übergewicht auf den Pubertätsbeginn bei Jungen dargestellt. Wenn die Pubertät bei übergewichtigen Jungen im Vergleich zu normalgewichtigen Jungen früher begann, verzögerte sich die Reifeentwicklung bei untergewichtigen Jungen signifikant. Zu dem ähnlichen Ergebnis kamen Oehme et al. (2021). Die Daten von Solans und Lifshitz (1992) deuteten darauf hin, dass eine suboptimale Ernährung im Säuglingsalter zur Entwicklung der KEV beitragen könnte.

In den Arbeiten zur Klärung der neuroendokrinen Mechanismen der pubertären Entwicklung wurden, wie unter „Regulation des Wachstums und der Pubertät“ dargestellt, mehrere für die Initiierung der Pubertät verantwortliche Neuropeptide gefunden. Ob sie bei der Entstehung der KEV ebenfalls mitwirken, ist aktuell nicht ausreichend erforscht.

Die genetischen Hintergründe der verzögerten Pubertät werden intensiv analysiert. Einige Genmutationen/Genvarianten, die mit dem hypogonadotropen Hypogonadismus bzw. der hypothalamischen Amenorrhö assoziiert sind, wurden in Kohorten mit selbstlimitierter verzögerter Pubertät gefunden (Tab. 4), jedoch in deutlich kleinerem Anteil (Cassatella et al., 2018; Howard et al., 2016). Dabei stehen die Gene im Fokus, die die Entfaltung der GnRH-Neuronen regulieren (Tab. 4). Mutationen, die einen vollständigen Funktionsverlust

eines von diesen Genen verursachen, sind für einen schweren Hypogonadismus verantwortlich, wohingegen Mutationen, die die Funktion der Gene teilweise einschränken, stehen im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen, darunter einem partiellen hypogonadotropen Hypogonadismus oder einer isolierten verzögerten Pubertät (Howard, 2019b). Etwas später identifizierten Barroso et al. (2020) sieben weitere dominant vererbare Genvarianten bei Proband*innen mit KEV, die ebenfalls in der GnRH-Neuronen-Migration und ihren Entwicklungsprozessen eine Rolle spielen, und betonten noch einmal „die genetische Heterogenität“ der KEV.

Tab. 4: Mit selbstlimitierter verzögerter Pubertät assoziierte Gene (nach Howard, 2019b)

Phenotyp	Gen	Funktion
Self-limited delayed puberty Hypogonadotropic hypogonadism	HS6ST1 (Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1) (Howard et al. 2018b)	Proteincodierung; Entwicklung von GnRH-Neuronen
	TAC3 (Tachykinin 3), TACR3 (Tachykinin receptor 3) (Zhu et al. 2015)	Entwicklung und Migration von GnRH-Neuronen
	IL17RD (Interleukin-17-receptor D) (Zhu et al. 2015)	Proteincodierung; Modulator der Neurokinin-B-Signalübertragung
	SEMA3A (Semaphorin 3 A) (Zhu et al. 2015)	Entwicklung von GnRH-Neuronen
Self-limited delayed puberty Hypothalamic amenorrhea	IGSF10 (Immunoglobulin-superfamily-member 10) (Howard et al. 2016)	Migration von GnRH-Neuronen und ihre neuroendokrine Aktivität
Self-limited delayed puberty	EAP1 (Enhanced-at-puberty 1) (Mancini et al. 2019)	Proteincodierung; Aktivierung des GnRH-Promotors und Intensivierung der GnRH-Transkription
Self-limited delayed puberty with constitutional features	FTO (Fat-mass-and-obesity-associated-protein) (Howard et al. 2018a)	Leptin-Signalübertragung

Die kontroversen Diskussionen darüber, ob KEV als eine Extremvariante der Norm zu betrachten ist oder sich dahinter ein behandlungsbedürftiges pathophysiologisches Phänomen verbirgt, werden in den letzten Jahren intensiv geführt. Bei der Mehrzahl der Patient*innen ist bisher eine genaue Aufklärung die einzige Therapieoption, begleitet von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und – bei hohem Leidensdruck – gegebenenfalls ergänzt von psychologischer Betreuung (Derraik et al., 2019). Bei ausgeprägtem Leidensdruck, der mit beeinträchtigtem Selbstwertgefühl, Verweigerung sportlicher Aktivitäten oder gar sozialer Isolation einhergeht oder extremer Ausprägung der KEV, kann eine hormonelle Therapie zur Pubertätsinduktion angewendet werden (Binder, 2014; Soliman und De Sanctic, 2012). Binder (2014) empfiehlt eine Behandlung mit Testosteron-Enantat bei Jungen ab dem chronologischen Alter von 14 Jahren über 3 Monate und mit Estradiolvalerat bei Mädchen ab dem chronologischen Alter von 13 Jahren über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten. Diese Behandlung beschleunigt zwar die Reifeentwicklung, führt aber nicht zu einer höheren Endlänge und dient nur zur Verbesserung der aktuellen psychologischen Situation der Jugendlichen (Soliman und De Sanctic, 2012).

Hinsichtlich des niedrigeren Körpergewichts schlagen einige Autoren vor, durch ausgewogene Ernährung bzw. Nahrungsergänzungsmittel die erwünschte Körperentwicklung zu erreichen (Kulin et al., 1982; Zadik et al., 2004). Dieser Hypothese fehlen zurzeit ausreichende Grundlagen. Han et al. (2011) untersuchten den Effekt einer gesteigerten Kalorienzufuhr als ergänzende Maßnahme zur Wachstumshormontherapie bei KEV-Patient*innen und kamen zum Ergebnis, dass das Ungleichgewicht im Energiehaushalt dieser Kinder durch die Gabe von zusätzlichen Nährstoffen nicht ausgleichbar war.

1.3.2 Familiärer Kleinwuchs

Der familiäre/ethnische Kleinwuchs (FKW) liegt bei etwa 10–15 % der Kinder mit Kleinwuchs vor, wobei ein Elternteil oder beide Eltern ebenfalls klein sind (Hauffa, 2008). Diese absolut gesunden Kinder wachsen in den ersten drei Lebensjahren langsamer als Gleichaltrige, erreichen ihren vergleichsweise niedrigen genetischen Zielgrößenbereich

und bleiben lebenslang klein. Das Knochenalter entspricht dem chronologischen Alter. Die Pubertät tritt zeitgerecht ein (Binder, 2014). Natürlich kann ein Kind mit FKW auch KEV aufweisen. In diesem Fall folgt der Wachstumsverlauf dem Charakteristikum der KEV, das Längendefizit ist jedoch durch die ohnehin kleinere Körpergröße stärker ausgeprägt. Die Wachstumskurven in der Abbildung 1 vergleichen die Wachstumsdynamiken bei KEV und FKW.

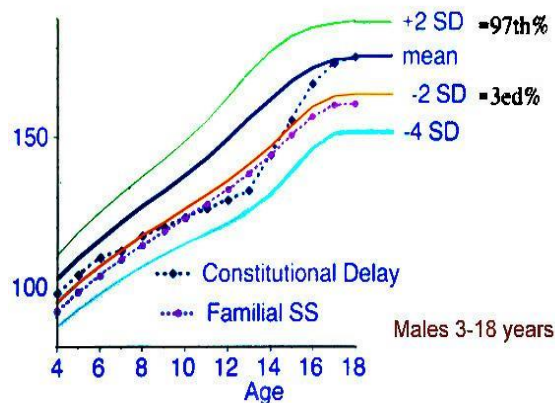


Abb. 1: Vergleich der Wachstumsmuster bei KEV und FKW (aus Clarc, 2019)

1.3.3 Idiopathischer Kleinwuchs

Der idiopathische Kleinwuchs wird, wie der familiäre/ethnische Kleinwuchs auch, als eine Normvariante des menschlichen Wachstums definiert, bei dem die Ursache für den Kleinwuchs nicht festgestellt werden kann. Die Kinder sind bei der Geburt normal groß, die Proportionen sind unauffällig und es lassen sich keinerlei pathologische Zustände nachweisen. Die Wachstumskurve der Kinder verläuft unterhalb, jedoch parallel zum Normbereich. Idiopathischer Kleinwuchs ist somit eine Ausschlussdiagnose und setzt eine ausführliche Diagnostik voraus. Das Knochenalter entspricht wie beim familiären Kleinwuchs dem chronologischen Alter und die Pubertät tritt zeitgerecht ein (Binder, 2014). Von den meisten Autoren wird der idiopathische Kleinwuchs in der Klassifikation der Wachstumsstörungen nicht separat dargestellt.

1.4 Beurteilung des kindlichen Wachstums und der Pubertätsentwicklung

1.4.1 Auxologie

Die wesentlichen Aspekte zur genauen Erfassung und Beurteilung des Wachstums sind die Messung und die Interpretation der auxologischen Grundparameter. Die Aufmerksamkeit gilt in erster Linie der Längen-/Körperhöhenmessung, denn die Körperlänge/-höhe stellt das beste Charakteristikum des kindlichen Wachstums dar. Bei Kleinkindern wird bis zum Alter von ca. 2 Jahren die Körperlänge im Liegen und ab dem Kleinkindalter im Stehen gemessen (Albers, 2010). Da die Körperhöhe sich im Laufe des Tages durch die Wirkung der Schwerkraft auf die Wirbelsäule um ca. 7–10 Millimeter verringert, sollten die Kontrollmessungen der Körperhöhe möglichst immer zur gleichen Tageszeit erfolgen (Routen et al., 2011; Strickland und Shearin, 1972).

Da eine einzelne Messung der Körperhöhe nur eine statistische Größe ist und keine Aussage über den dynamischen Vorgang des Wachstums erlaubt, ist die Ermittlung und Beobachtung der Wachstumsgeschwindigkeit klinisch von großer Bedeutung. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird aus zwei Messungen der Körperhöhe im zeitlichen Abstand ermittelt und repräsentiert eine Größenänderung in cm pro Jahr. Ab dem zweiten Lebensjahr sollten mindestens sechs Monate zwischen den Messungen liegen.

Zu Beurteilung des kindlichen Wachstums gehören ebenfalls die Messungen des Kopfumfanges, der Sitzhöhe und der Beinlänge. Anhand dieser Daten lassen sich die Körperproportionen betrachten und dokumentieren. Darüber hinaus ist eine Ermittlung des Körpergewichtes und die Errechnung des Body-Mass-Index entscheidend. BMI ist ein international verwendeter wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes und entspricht dem Quotienten aus dem Körpergewicht (kg) und der quadrierten Körperlänge (m): $BMI = \frac{kg}{m^2}$.

1.4.2 Wachstumskurven und „Standard Deviation Score“ (SDS)

Will man die erhobenen Daten beurteilen, muss man sie mit entsprechenden Normwerten vergleichen. In der Praxis werden hierfür sogenannte Perzentilenkurven verwendet. Diese Kurven sind auf den Grundlagen der longitudinalen Wachstumsdaten erstellt, wobei die

schon ermittelten Messwerte der untersuchten Population in Bezug auf das Alter als „Perzentilen“ dargestellt sind (Prader et al., 1989). Die 50. Perzentile zeigt den Medianwert einer Gruppe, welcher bei Normalverteilung dem arithmetischen Mittelwert entspricht und beschreibt, dass 50 % aller Kinder unter diesem und 50 % über diesem Wert liegen. Die 3. und 97. Perzentile sind als untere und obere Grenzen des Normalbereichs definiert (Albers, 2010; Hauffa, 1992; Pfäffle, 2016). In den Abbildungen 2 und 3 sind die in Deutschland am häufigsten benutzten Wachstumskurven dargestellt:

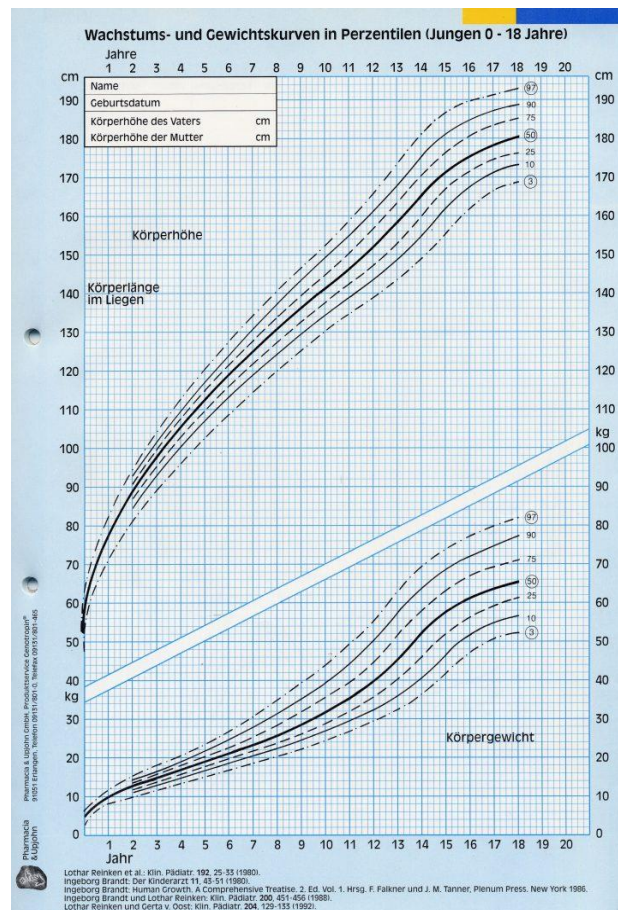
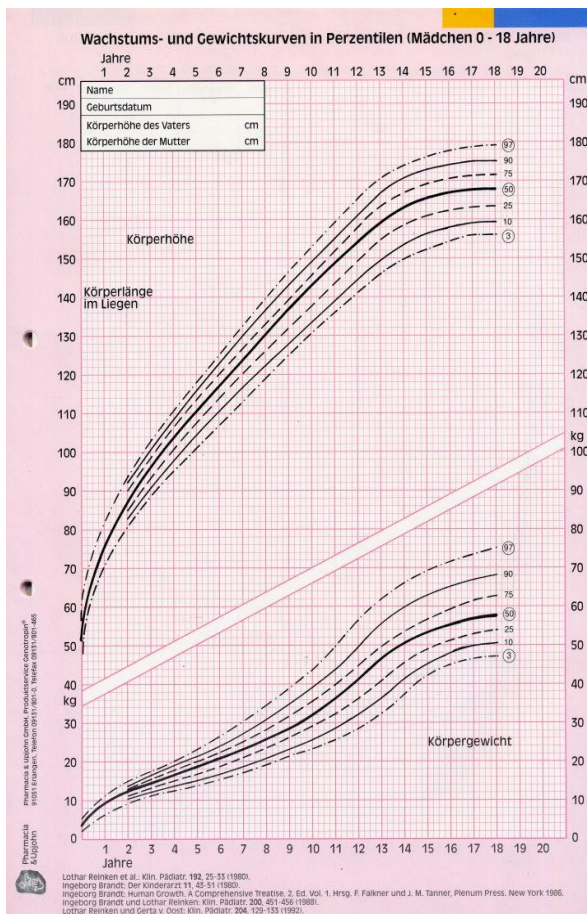


Abb. 2: Wachstumskurven für Mädchen (rosa) und Jungen (blau) (nach Reinken et al., 1980; Brandt, 1986; Reinken und Brandt, 1988; Reinken und van Oost, 1992)

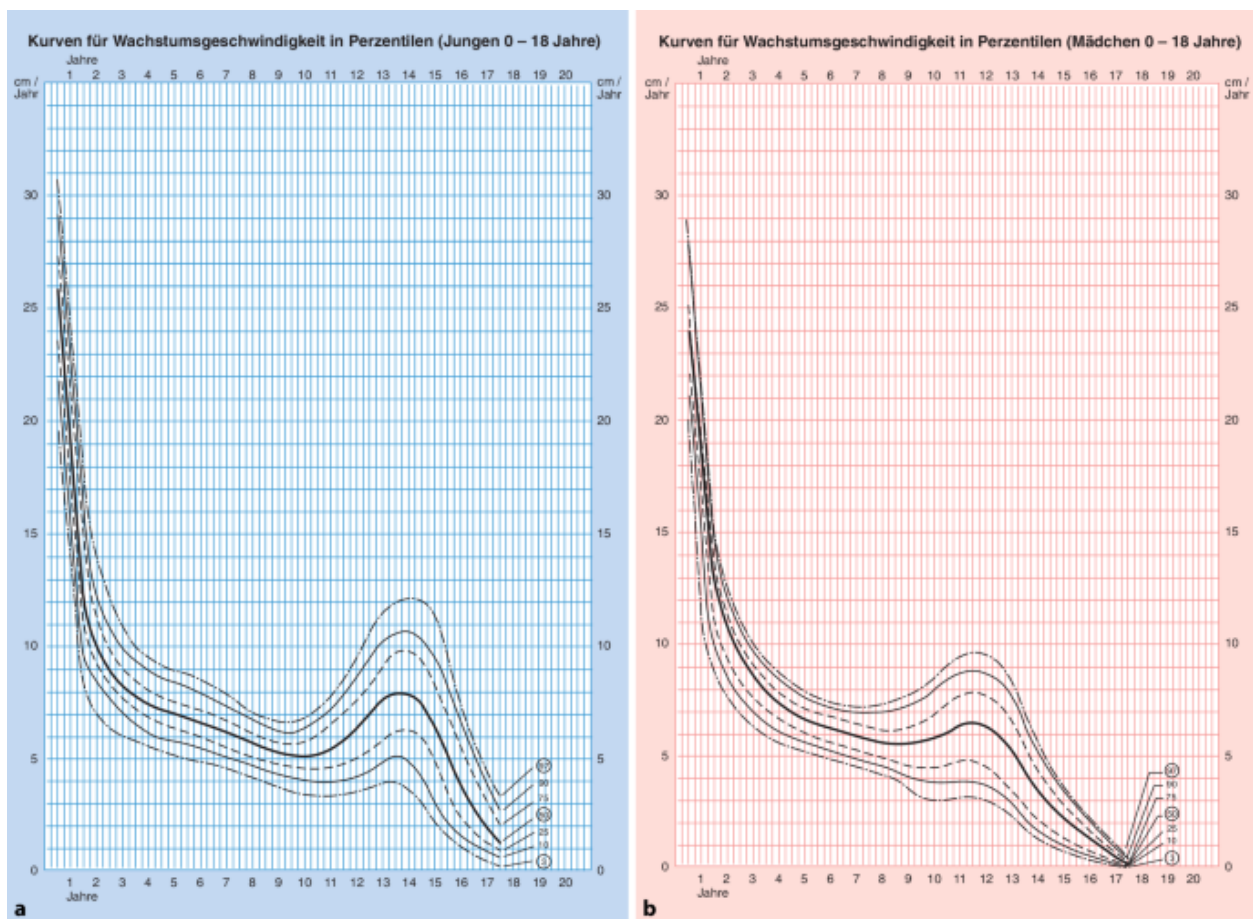


Abb. 3: Perzentilenkurven für Wachstumsgeschwindigkeit für Jungen (blau) und Mädchen (rosa) nach Reinken und van Oost, 1992 (aus Kiess, 1999)

Eine Möglichkeit, Wachstumsparameter altersunabhängig miteinander vergleichbar darzustellen, ist es, den „Standard Deviation Score“ (SDS) zu errechnen. Ein SDS-Wert stellt eine Abweichung eines individuellen Messwertes von dem ermittelten Mittelwert der Population gleichen Alters dar (Pfäffle, 2016):

$$\text{SDS} = (X_i - X_m) / \text{SD}$$

X_i = individueller Messwert, X_m = Mittelwert der Referenzpopulation,
SD = Standardabweichung

Die folgende Abbildung stellt das Verhältnis zwischen Perzentilen und Standardabweichungen dar: Die 50. Perzentile entspricht dem 0 SD, die 3. Perzentile dem -1,88 SD und die 97. Perzentile dem 1,88 SD.

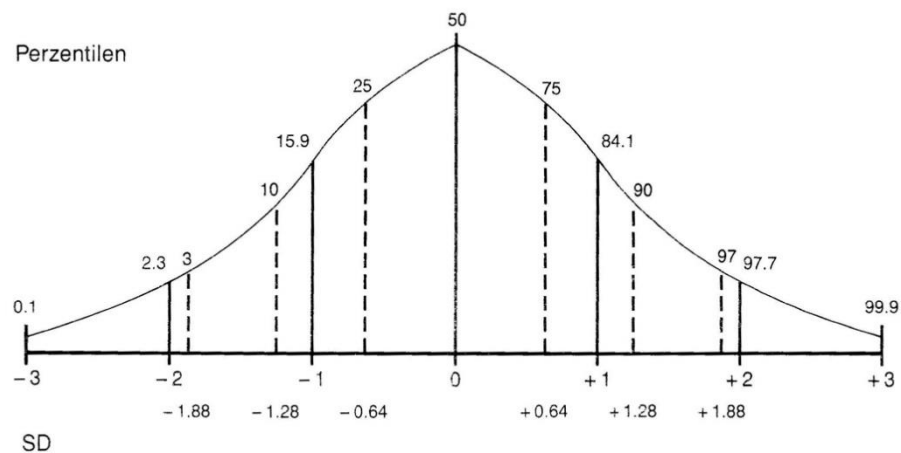


Abb. 4: Verhältnis zwischen Perzentilen und SD (aus Moëll, 1992)

In der Praxis haben sich die Perzentilenkurven mehr bewährt, denn sie eignen sich besonders gut für eine longitudinale Dokumentation und bessere visuelle Darstellung.

1.4.3 Knochenalter

Einer der wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Reifung eines Kindes ist das Knochenalter. Das Knochenalter repräsentiert den Grad der sekundären Ossifikation in langen und kurzen Knochen (Satoh, 2015). Die Skelettreife spiegelt die körperliche Entwicklung eines Kindes wider und ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose und Therapiekontrolle von Wachstumsstörungen. Der körperliche Entwicklungsstand eines Kindes sollte möglichst im Zusammenhang mit dem Knochenalter beurteilt werden.

Die Bestimmung des Knochenalters erfolgt mit standardisierten Röntgenaufnahmen der gesamten linken Hand mit dem Handgelenk, wobei die Ossifikationszentren beurteilt werden. Am häufigsten wird in Deutschland die Methode nach Greulich und Pyle (1959) angewandt. Die individuelle Röntgenaufnahme wird dabei mit Referenz-Röntgenaufnahmen in einem speziellen Atlas verglichen. Für die Tanner-Whitehouse-Methode (1975) werden die dem Reifungsstand entsprechenden Punkte von insgesamt 20 Knochen der Hand und des Handgelenks beurteilt und ein s.g. Reifescore erstellt, aus dem sich dann anhand einer Tabelle das Knochenalter bestimmen lässt (Fasse, 1986; Fleisch-Peters, 1976).



Abb. 5: Röntgenaufnahmen der linken Hand bei einem 3-jährigen (links) und 6-jährigen (rechts) Mädchen zur Bestimmung des Knochenalters (aus Grunewald et al., 2004)

Unter regelhaften Bedingungen entspricht das Knochenalter etwa dem Lebensalter. Eine geringe Diskrepanz ist jedoch physiologisch und fällt je nach Altersgruppe unterschiedlich aus (Sato, 2015; Stolecke, 1992). Das Knochenalter gilt nach der Leitlinie der Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter (2022) als verzögert, wenn die Differenz zwischen dem Knochenalter und chronologischen Alter mehr als ein 3/4-Jahr bei 4- bis 7-Jährigen und mehr als ein Jahr bei über 7-Jährigen beträgt. Dieses entspricht einer Reifungsverzögerung > 1 SD.

Die Differenz zwischen dem Knochenalter und chronologischen Alter weist eine große diagnostische und prognostische Bedeutung auf. So ist bei einem kleinwüchsigen Kind mit einem retardierten Knochenalter wahrscheinlich, dass die Wachstumsphase länger dauert und dadurch eine höhere Endgröße erreicht wird als bei einem Kind mit Kleinwuchs und einem altersentsprechenden Knochenalter.

1.4.4 Endgrößenprognose

Im Rahmen der Kleinwuchsdiagnostik ist oft die Bestimmung der Endgröße des betroffenen Kindes notwendig. Zur Verfügung stehen mehrere Methoden. Die Methoden nach Tanner-Whitehous, Roche-Wainer-Thissen und Bailey und Pinneau werden zur Prognose der Endgröße am häufigsten benutzt. Aus dem chronologischen Alter, Knochenalter und der aktuellen individuellen Körpergröße wird dabei die Endgröße errechnet (Bayley und Pinneau, 1952; Tanner et al.; 1983; Roche et al., 1975). Die Genauigkeit solcher Prognosen ist zwar eingeschränkt, bietet aber eine Hilfestellung in der Diagnostik bzw. Therapieplanung (Hintz, 2001; Sperlich et al., 1995). Bedeutsam ist in dieser Hinsicht das Vergleichen der vorhergesagten Endgröße mit der genetischen Zielgröße eines Kindes. Zur Bestimmung der individuellen genetischen Zielgröße greift man auf die Rechenmethode nach Tanner (1986) zurück (Hauffa, 2008):

$$\frac{\text{Größe des Vaters (cm)} + \text{Größe der Mutter (cm)}}{2} + 6,5 \text{ cm für Jungen } (-6,5 \text{ cm für Mädchen})$$

Ein „Unschärfbereich“ von +/- 8,5 cm (ca. 2 SDS) muss zusätzlich angegeben werden. Nach abgeschlossenem Wachstum liegen ca. 95 % der gesunden Kinder in diesem Bereich (Hintz, 2001). Auch wenn sich die Berechnung der Zielgröße nach der Formel von Tanner in vielen Ländern als ungenau herausstellte, erweist sie sich oft als eine gute Arbeitsbasis (Nitsche, 2019). Eine genauere Berechnung der Zielgröße erlaubt die Formel nach Hermanussen und Cole (2003), die aber aufgrund eines komplizierten Rechenweges in der Praxis kaum Verwendung findet.

1.4.5 Beurteilung der Pubertät

Zur Beurteilung der Reifeentwicklung wird im deutschen Sprachraum seit 1969 die Stadieneinteilung nach Marshall und Tanner verwendet. Die Kriterien für die Stadieneinteilung basieren auf der Entwicklung der Schambehaarung bei beiden Geschlechtern sowie auf dem Wachstum der äußeren Genitalien bei Jungen und dem Brust-Wachstum bei Mädchen.

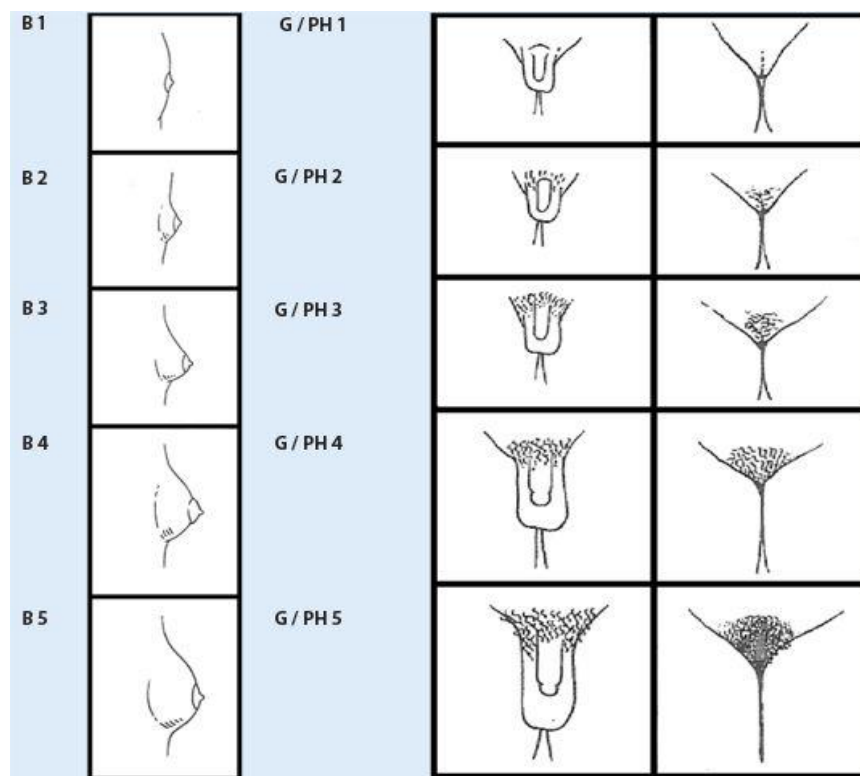


Abb. 6: Pubertätsstadien nach Tanner (aus Kubryk, 2015)

Das Menarchealter und das Hodenvolumen stellen sich als weitere wichtige Merkmale in der Pubertätsentwicklung dar.

1.5 Energiehaushalt

1.5.1 Energieverbrauch des gesunden Menschen

Um die körperlichen Funktionen zu gewährleisten, wird vom menschlichen Organismus Energie benötigt. Im Kindes- und Jugendalter ist für das Wachstum und die körperliche Entwicklung zusätzliche Energie erforderlich. Eine ausgeglichene Energiebilanz setzt eine regelrechte Entwicklung voraus. Der Energiebedarf ist individuell und hängt von vielen Faktoren wie dem Alter, dem Geschlecht, den Körpermaßen, der Stoffwechsellage des Körpers, der Art der körperlichen Aktivität sowie den Umgebungsaspekten ab. Der tägliche Gesamtenergieumsatz des Organismus setzt sich aus folgenden Anteilen zusammen (Alexy, 2012):

- dem Grundumsatz
- der bewegungsabhängigen Thermogenese

- der nahrungsinduzierten Thermogenese
- weiteren energieaufwendigen Faktoren wie der Thermoregulation, dem Stress, dem Wachstum

Der Grundumsatz ist die minimale Energiemenge, die für die basalen Funktionen des Körpers wie einzelne Organfunktionen, zelluläre Aktivitäten und biochemische Reaktionen benötigt wird. Die Leber und die Skelettmuskulatur haben den größten Anteil am Grundumsatz, gefolgt vom Gehirn, Herz und den Nieren (Müller et al., 2013). Bei einem erwachsenen Menschen beträgt der Grundumsatz 60–70 % des Gesamtenergieumsatzes (Müller et al., 2006). Der Grundumsatz ist während des nächtlichen Schlafens am geringsten, denn die postprandiale Thermogenese sowie ein erhöhter Energieverbrauch im Anschluss der körperlichen Aktivität spielen im Schlaf keine Rolle mehr. Der Grundumsatz ist von Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand und der Körperzusammensetzung sowie der genetischen Veranlagung abhängig (Alexy, 2012; Fung, 2000).

Die bewegungsabhängige Thermogenese, auch aktiver Energieumsatz genannt, stellt eine Energiemenge dar, die für die körperliche Aktivität, für spontane Muskelkontraktionen und für die Körperhaltung notwendig ist. Die bei der körperlichen Belastung verbrauchte Energie hängt vom Ausmaß der Muskelmasse und von der Intensität der Muskelarbeit ab und macht nach Alexy (2012) ca. 15–50 % des Gesamtenergieumsatzes aus. Um den Energieverbrauch verschiedener Aktivitäten vergleichbar darzustellen, wird das metabolische Äquivalent („metabolic equivalent“, MET) eingesetzt.

Nun dient das MET zur quantitativen Charakterisierung der körperlichen Aktivität und bezieht sich auf die Sauerstoffaufnahme (O_2) des Körpers. Ein MET entspricht der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und beträgt 3,5 ml O_2 pro Kilogramm Körpergewicht in einer Minute bei einem männlichen Erwachsenen bzw. 3,15 ml O_2 pro Kilogramm Körpergewicht in einer Minute bei einer erwachsenen Frau. Durch das Vergleichen der Sauerstoffaufnahme in Ruhe mit der Aufnahme unter Belastung lässt sich jede körperliche Aktivität in MET messen (Samitz und Mensink, 2002). Ainsworth et al. (2000, 2011)

systematisierten MET-Angaben für eine Vielzahl von Bewegungen und brachten eine Klassifizierung der körperlichen Aktivität heraus:

- leichte körperliche Aktivität: < 3 MET, z.B. langsames Gehen
- moderate körperliche Aktivität: 3–6 MET, z.B. schnelles Gehen, Skateborden
- schwere körperliche Aktivität: > 6 MET, z.B. Joggen, Basketball, Tennis

Die nahrungsinduzierte Thermogenese ist die zur Verdauung der Nahrung benötigte zusätzliche Energie und beträgt ca. 10 % des Gesamtenergieumsatzes (Alexy, 2012).

Mit Energieverbrauch im Kindesalter beschäftigten sich Turon (1990) und seine Arbeitsgruppe aus Lateinamerika. Der Grundumsatz unterscheidet sich nach Turons Arbeiten bei Mädchen und Jungen nicht wesentlich. Es gibt ebenfalls keine altersabhängigen Unterschiede bei sitzenden Tätigkeiten, jedoch nimmt der Energieverbrauch bei moderaten sowie schweren körperlichen Tätigkeiten bis zur Pubertät zu und ab ca. 15 Jahren ist der Energieverbrauch ähnlich wie bei Erwachsenen. Untersuchungen von verschiedenen Autoren ergaben, dass der Ruheenergieverbrauch bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen und ca. 5 ml O₂ pro Kilogramm Körpergewicht in einer Minute beträgt (Harrell et al., 2005; Turon, 1990).

1.5.2 Messmethoden des Energieverbrauchs

Der Energieumsatz eines Individuums kann mittels verschiedener Verfahren ermittelt werden, ohne dass es aktuell einen absoluten, universell empfohlenen „Goldstandard“ gibt.

1.5.2.1 Kalorimetrie

Eine traditionelle Messmethode ist die Kalorimetrie. Bei der direkten Kalorimetrie wird die Wärmeabgabe des Körpers an die Umgebung in einer geschlossenen Kammer gemessen. Diese Methode gewährt eine genaue Messung, jedoch ist sie nur in einem Labor durchführbar. Die Komplexität ist ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens. Die indirekte Kalorimetrie misst den Sauerstoffverbrauch bzw. die Kohlendioxidproduktion als

Maß für den Energieumsatz. Das Prinzip beinhaltet die Annahme, dass das vom Körper aufgenommene Sauerstoffvolumen einer bestimmten Menge an Wärme entspricht, die vom Körper produziert wird. Dazu muss das sog. kalorische Äquivalent der eingenommenen Nahrung bekannt sein. Der untersuchten Person wird bei dem Versuch eine Atemhaube oder eine Atemmaske aufgesetzt (Müller et al., 1992). Hauptnachteile der indirekten Kalorimetrie sind der komplexe Versuchsaufbau in einem spezialisierten Labor und die hohen Kosten.

1.5.2.2 Doubly Labeled Water (DLW)

Die präziseste Messmethode zur Bestimmung des Energieverbrauchs stellt die Doubly-Labeled-Water-Methode (DLW) dar. Dabei trinkt die untersuchte Person nach der initialen Urinuntersuchung eine bestimmte, mit stabilen Isotopen Deuterium (^2H) und schwerem Sauerstoff (^{18}O) angereicherte Menge Wasser. Schwerer Sauerstoff (^{18}O) wird als Wasser und als Kohlendioxid ausgeschieden, während Deuterium (^2H) komplett als Wasser eliminiert wird. Die Errechnung der verbrauchten Energie erfolgt anhand der Differenz zwischen zwei Eliminierungswegen des schweren Sauerstoffs. Der optimale Erfassungszeitraum liegt zwischen 4 und 21 Tagen. DLW zeichnet sich durch eine hohe Messpräzision aus und ist in natürlichen Alltagssituationen durchführbar. Die hohen Kosten des Verfahrens verhindern jedoch ihre breite Anwendung. Rückschlüsse auf die Intensität der körperlichen Aktivität sind mit dieser Methode ebenfalls nicht möglich (Müller et al., 1992; Murgatroyd et al., 1993).

1.5.2.3 Akzelerometrie

Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung des Energieverbrauchs aber auch der Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität, ist die Akzelerometrie mittels sogenannter Beschleunigungsmesser. Diese können Bewegungen auf zwei bzw. drei Ebenen erfassen und mit physiologischen Funktionen des Körpers koppeln (Tudor-Locke und Myers, 2001). Der Akzelerometer wird am Körper befestigt. Die kompakte Größe ermöglicht ein unauffälliges Tragen unter der Bekleidung und eine Durchführung der Messung mit wenig Aufwand sowohl für die untersuchte Person als auch den Untersucher. Insbesondere bei

Kindern ist diese Methode der Aktivitäts- bzw. Energiemessung aufgrund ihres unkomplizierten Verlaufs gut geeignet.

1.5.2.4 SenseWear®-Armband

Eine Weiterentwicklung im Gebiet der Aktivitätsmessung stellt das SenseWear®-Armband dar – „ein Multisensorgerät zur objektiven Erfassung und Quantifizierung der körperlichen Aktivität“ unter Alltagsbedingungen (Gaede-Illig et al., 2014). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das SenseWear®Pro2-Armband zur Messung des Energieverbrauchs verwendet, daher wird dieses Gerät hier genauer dargestellt (Abb. 7).

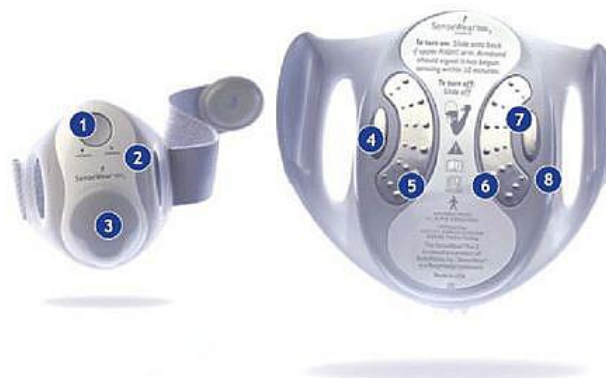


Abb. 7: SenseWear®Pro2-Armband (aus Andre et al., 2006)

(1) Zeitmarkierungstaste, (2) 2-Achsen Akzelerometer – erfasst Bewegung und Position des Körpers, (3) Batterie/USB-Anschluss, (4) Hauttemperatur-Sensor – bestimmt die Oberflächentemperatur des Körpers, (5) und (6) Sensor zur Messung der Galvanische Hautreaktion – elektrische Leitfähigkeit der Haut bedingt durch Wassergehalt der Haut sowie den Zustand der peripheren Gefäße, (7) Wärmefluss-Sensor – vom Körper abgegebene Wärme, (8) Sensor zur Messung der körpernahen Temperatur

Das SenseWear®Pro2-Armband wiegt nach Angaben des Herstellers 80 g und wird gewöhnlich am Triceps getragen. Die Funktionsweise des Gerätes ist komplex. Mittels fünf verschiedener Sensoren werden mit einer Frequenz von 32 Hertz die Hauttemperatur, die körpernahe Temperatur, der Wärmefluss, die Leitfähigkeit der Haut und die Körperbewegungen (Beschleunigungen) in zwei Achsen gemessen (Andre, 2006; BodyMedia Inc., 2007). Unter Berücksichtigung der individuellen Angaben über die

Proband*innen wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht sowie Händigkeit werden mit Hilfe von gerätinternen Algorithmen folgende Parameter errechnet:

- Tragedauer des Gerätes
- Gesamtenergieumsatz
- Energieumsatz bei körperlicher Aktivität
- Ruheenergieumsatz
- Dauer der körperlichen Aktivität
- Liegedauer
- Schlafdauer
- Grad der körperlichen Aktivität/MET
- Schrittzahl

Die gespeicherten Daten werden nach Beendigung der Messung auf einen PC übertragen und über die entsprechende Software präzise dargestellt. Die körperlichen Aktivitäten unter verschiedener Belastung können differenziert erfasst werden und die graphische Darstellung ermöglicht eine spezifische Betrachtung. Die Auswertung ist im Rahmen der Messzeit über einen beliebigen Zeitraum möglich (Jones et al., 2011).

Nach Angaben des Herstellers wurde das SenseWear-Konzept in Zusammenarbeit mit klinischen und wissenschaftlichen Zentren aller Welt entwickelt und „liefert höchst genaue Ergebnisse für die Zielgruppe zwischen 7 und 65 Jahren“ (BodyMedia Inc., 2007). Ein positiver Aspekt ist die kontinuierliche Aktualisierung und Verbesserung der Algorithmen.

Das SenseWear®Pro2-Armband wurde in zahlreichen Arbeiten zur Nutzung im medizinischen und sportlichen Bereich wissenschaftlich validiert und zur Nutzung der epidemiologischen Studien empfohlen: Die Studien zur Validierung des Gerätes mittels DLW sowie indirekter Kalorimetrie ergaben bei Erwachsenen eine nahezu vollständige Übereinstimmung (Mignault et al., 2005; Wadsworth et al., 2005). Ergebnisse aus den Validierungsstudien bei Kindern und Jugendlichen waren demgegenüber anfänglich nicht konstant. Arvidsson et al. (2007) berichteten über eine Unterschätzung im Energieverbrauch in einer Probandengruppe von 20 Kindern und sahen damit einen weiteren Entwicklungsbedarf, wobei Dorminy et al. (2008) in einer Gruppe von 21

Jugendlichen einen signifikant höher gemessenen Energieverbrauch im Vergleich zur indirekten Kalorimetrie zeigten. Diese Unterschiede in den Ergebnissen könnten durchaus durch die verschiedenen Gruppen von Proband*innen (Körperbau, Nationalität) sowie die Auswahl von unterschiedlichen körperlichen Aktivitäten zustande gekommen sein. Nach der Entwicklung der neuen Algorithmen (Version 6.1), die speziell an die Untersuchungen bei Kindern angepasst wurden, wurde das SenseWear®-Armband als „gültiges Instrument“ zur Messung der Aktivitäten bzw. des Energieverbrauchs in Alltagssituationen dargestellt (Andreacci et al., 2007; Calabro et al., 2009).

1.6 Fragestellung und Hintergründe

Die vorliegende Arbeit untersucht in erster Linie den Energieverbrauch bei Kindern mit KEV als einem charakteristischen Merkmal für dieses Wachstumsbild. Die Hypothese hierbei ist, dass bei Kindern mit KEV, ähnlich wie bei unterernährten Kindern, eine negative Energiebilanz besteht, die jedoch nicht durch ein Nahrungsdefizit, sondern durch einen erhöhten Energieverbrauch zu erklären wäre. Die chronisch negative Energiebilanz würde dann die Mobilisierung zusätzlicher Energiereserven notwendig machen und eine verlangsamte körperliche Entwicklung verursachen.

Der Beginn der vorliegenden Arbeit liegt im Jahre 2007. Sie zielte initial darauf ab, den zu dem Zeitpunkt zum ersten Mal von Han et al. (2006) beschriebenen gesteigerten Metabolismus bei KEV-Kindern genauer zu untersuchen. Besonders interessant erschien dabei zu klären, welcher Anteil des Gesamtenergieverbrauchs für den höheren Energieverbrauch verantwortlich war. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die körperliche Aktivität nach Intensität zu differenzieren und den Energieverbrauch während der unterschiedlichen körperlichen Belastungen sowie in verschiedenen Ruhephasen zu messen. Dafür wurde eine Gruppe von Patient*innen mit KEV mit einer alters- und größengleichen Gruppe mit familiärem bzw. idiopathischem Kleinwuchs verglichen. Schließlich war zu klären, ob die Energiemesswerte eine praktische Bedeutung haben und zu diagnostischen Zwecken benutzt werden können.

Darüber hinaus wurde im Hinblick auf die diagnostische Differenzierung die auxologischen Parameter sowie die integralen Wachstumsfaktoren (IGF-I, IGFBP-3) zwischen kleinwüchsigen Kindern infolge einer KEV und anderer nicht pathologischen Ursachen miteinander verglichen. Das Ziel war, Kriterien zu identifizieren, die es ermöglichen, die Diagnose „KEV“ bereits im präpubertären Stadium, also noch vor der Feststellung einer Pubertas tarda zu stellen.

Ein positives Votum von der Ethikkommission der Universität Bonn lag zu Beginn der Arbeit vor (Nr.102/07).

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl von Proband*innen

Im November 2007 wurden aus dem Patientenkollektiv der endokrinologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Bonn anhand der Krankenakten insgesamt 163 Patient*innen mit Kleinwuchs der Geburtsjahrgänge 1995 bis 2003 ausgewählt, bei denen im Rahmen einer oder mehrerer Untersuchungen folgende Diagnosen gestellt wurden:

- Verdacht auf konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- familiärer Kleinwuchs
- idiopathischer Kleinwuchs
- Mischdiagnose aus den ersten beiden Diagnosen

Das Ziel war die Bildung von zwei vergleichbaren Gruppen, einer aus Patient*innen mit Verdacht auf konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und einer Kontrollgruppe mit kleinwüchsigen Kindern ohne Verdacht auf KEV.

Als Hauptkriterien zum Einschluss in die vorliegende Studie dienten zum Zeitpunkt der geplanten Untersuchung:

- Kleinwuchs *per definitionem*
- präpubertärer Entwicklungsstand (anhand der Tannerstadien)
- vollendetes 6. Lebensjahr

Als Ausschlusskriterien galten bereits bei der Aktenansicht:

- chronische organische Erkrankungen
- syndromale Erkrankungen
- endokrine und/oder metabolische Erkrankungen
- Zustand nach einem zu niedrigen Geburtsgewicht („Small for Gestational Age“, SGA)
- Frühgeburtlichkeit < 35. SSW

Erkrankungen bzw. Zustände mit nicht gesichertem Einfluss auf das Wachstum wurden nicht als Ausschlusskriterium berücksichtigt, so dass Kinder mit folgenden Vorgeschichten in die Studie aufgenommen wurden:

- latente substituierte Hypothyreose (n=1)
- Gestationsalter bei Geburt zwischen vollendeter 35. und 36. SSW ohne sonstige Komplikationen (n=8)
- Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung ohne Medikation (n=2)

Es wurde versucht, den ersten Kontakt mit den Familien von ausgesuchten Kindern telefonisch aufzunehmen. Von den 163 Proband*innen waren 25 Familien (15,3 %) dauerhaft nicht erreichbar, 44 Familien (27 %) lehnten die Teilnahme an die Studie aus unterschiedlichen Gründen ab. 13 Familien (8 %) sind nach einer anfänglichen Zusage am Termin nicht erschienen oder haben kurzfristig abgesagt. Die Eltern von 81 Kindern (49,7 %) erklärten sich bereit, an der Studie teilzunehmen. 6 dieser 81 Kinder waren nicht mit allen für die Studie erforderlichen Untersuchungen einverstanden und lehnten entweder die Blutentnahme oder die Energiemessung ab. Schon beim ersten Telefonat wurden Eltern nach Pubertätszeichen ihrer Kinder gefragt. Letztlich konnten 81 Kinder (28 Mädchen und 53 Jungen) nach schriftlicher Einverständniserklärung der Eltern in die Studie aufgenommen werden (Abb. 8).

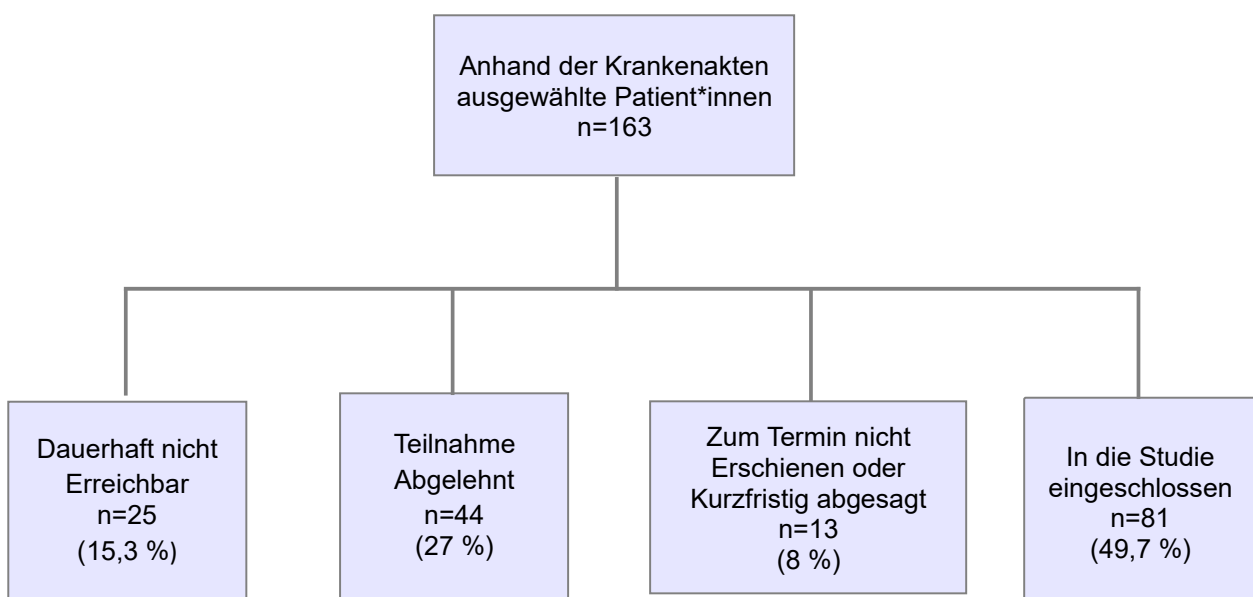


Abb. 8: Auswahl der Proband*innen

2.2 Datenerhebung

Die Proband*innen wurden in die Ambulanz der Universitätskinderklinik einzeln einbestellt. Beim ersten Kontakt wurde jedes Kind körperlich untersucht. Mit Hilfe eines Fragebogens (s. Anhang) wurden die benötigten Daten erhoben. Nur ein Teil des Datensatzes wurde bei einigen Patient*innen aufgrund mangelnder Erinnerung bzw. unzureichender Informationen den Klinikakten entnommen.

Mittels eines Fragebogens bzw. der Krankenakte wurden folgende Daten erhoben:

- Hauptdiagnose
- chronologisches Alter
- Gestationsalter bei Geburt
- Geburtsgewicht und Geburtslänge
- Schwangerschafts- und Geburtsverlauf
- Vorliegen von chronischen Erkrankungen
- Essverhalten
- aktuelle Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter
- aktuelle Körperhöhe und Körpergewicht des Vaters
- Menarchealter der Mutter
- Pubertätsverlauf des Vaters (Stimmbruch, Wachstumsschub)
- Röntgenbefund des Knochenalters – hier erfolgte entweder eine aktuelle Bestimmung oder es wurden die Ergebnisse einer bereits erfolgten Untersuchung verwendet, die nicht länger als 12 Monate zurücklag

Die körperliche Untersuchung fand mit dem Fokus auf Pubertätszeichen sowie auf Hinweise auf chronische Erkrankungen bzw. genetische Störungen statt. Jedes Kind wurde gemessen und gewogen. Es erfolgten eine Blutentnahme und die Anlage des Aktivitätsmessgerätes. Bei diesem Erstkontakt wurden folgende Parameter ermittelt:

- Körpergröße
- Körpergewicht
- Pubertätsstadium nach Tanner
- Laborwerte:

- IGF-I
- IGFBP-3
- Energiemesswerte (s. unten)

In Einzelfällen war es nicht möglich, beide Elternteile zu messen und zu wiegen: Hier mussten die anamnestischen Angaben bzgl. der Körperhöhe verwendet werden. Zur Einschätzung des Pubertätsbeginns und -verlaufs bei den Eltern wurden bei den Vätern der Zeitpunkt des Stimmbruchs, des stärksten Wachstumsschubes sowie das Körpergrößenverhältnis zu Gleichaltrigen und bei den Müttern das Menarchealter erfragt.

2.3 Ermittlung der auxologischen Parameter

Die Bestimmung der Körperlänge und des Gewichts bei den Kindern fand in der Ambulanz der Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn statt. Die Messung der Körperhöhe fand mittels Harpenden-Stadiometer[®] statt. Dabei wurde auf eine korrekte Stellung des Kindes geachtet. Das Wiegen erfolgte mit Hilfe einer elektronischen Personenwaage der Firma Seca[®]. Die Patienten waren dabei nüchtern und lediglich in Unterwäsche gekleidet.

2.4 Laboruntersuchungen

Am Untersuchungstag bzw., falls das Kind nicht nüchtern war oder zusätzlicher Aufklärungsbedarf bestand, am darauf folgenden Tag wurde bei den Patient*innen im nüchternen Zustand Blut abgenommen. Bei 8 Kindern wurde aufgrund starker Angst oder einer Ablehnung aus einem anderen Grund auf die Blutentnahme verzichtet.

Die Bestimmung von IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentrationen erfolgte im Labor der Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn. Es wurde hier ein von der Firma Mediagnost[®] entwickeltes und produziertes Testsystem ELISA verwendet. Sowohl der IGF-I- als auch IGFBP-3-ELISA sind sogenannte Sandwich-Assays unter Verwendung spezifischer und hochaffiner Antikörper. Die analytische Sensitivität beträgt bei IGF-I 0,09 µg/L und bei IGFBP-3 0,03 µg/L, wobei keine signifikante Kreuzreaktivität für IGF-I und für IGFBP-3 maximal 0,125 % bekannt ist (Mediagnost[®], 2014). Zur Beurteilung der Messergebnisse

wurden gemessene Werte mit Referenzwerten nach Blum und Schweizer (2003) bzw. Blum und Ranke (1990) verglichen (Mediagnost®, 2014).

2.5 Bestimmung des Knochenalters

Zur Bestimmung des Knochenalters erfolgte entweder eine aktuelle röntgenologische Untersuchung oder es wurden die Ergebnisse einer bereits erfolgten Untersuchung verwendet, die nicht länger als 12 Monate zurücklag. In beiden Fällen wurde die Festlegung des Knochenalters von demselben Kinderradiologen in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Es erfolgte eine Röntgenaufnahme der gesamten linken Hand dorsovolar inklusive der distalen Anteile von Radius und Ulna. Jede individuelle Aufnahme wurde nach dem Gesamteindruck mit einer Referenzröntgenaufnahme im Atlas von Greulich und Pyle (1959) verglichen und einer Altersstufe zugeordnet.

2.6 Berechnete Werte

Aus den erhobenen Daten wurden folgende Parameter berechnet:

- BMI
- BMI-SDS
- Körpergröße-SDS
- Körpergewicht-SDS
- IGF-I-SDS
- IGFBP-3-SDS
- prospektive Zielgröße (errechnet anhand der elterlichen Größen)
- Zielgrößen-SDS
- Differenz zwischen dem chronologischen Alter und Knochenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Zur Berechnung des BMI sowie der Standardabweichungen (Standard-Deviation-Scores, SDS) der Größe und des Gewichts sowohl von den Kindern als auch von deren Eltern

diente der Online-Rechner über www.pedz.de, wobei die Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001) verwendet werden (Gräfe, 2008).

Die Ermittlung der SDS-Werte der Laborparameter IGF-I und IGFBP-3 fand mittels des SDS-Easy 2.0 Programms der Firma Mediagnost GmbH statt (Mediagnost®, 2017). Die Berechnungen basieren hier laut Mediagnost GmbH auf der Publikation von Blum und Schweizer (2003).

Die Bestimmung der prospektiven Zielgröße wurde mit Hilfe der Formel nach Tanner (1986) berechnet (s. oben). Zwecks einer besseren Vergleichbarkeit der Werte wurde an der Stelle entschieden, lediglich eine einfache Zielgröße zu errechnen und auf die Verwendung des Zielgrößenbereichs zu verzichten.

Bei zwei Kindern war die Berechnung der exakten Zielgröße anhand der elterlichen Körpergrößen aufgrund unbekannter Väter nicht möglich.

2.7 Energiemessung

Der Energieverbrauch wurde durch Einsatz eines Beschleunigungsmessers, des SenseWear®Pro2-Armbands, in einem direkten Verfahren gemessen. Eine Aktivitätsmessung wurde bei 79 von 81 eingeschlossenen Kindern (99 %) durchgeführt, zwei Kinder lehnten die Untersuchung ab. Vor jeder Messung wurde das SenseWear®-Armband mittels der SenseWear®-Professional Software konfiguriert. Dieses beinhaltete eine Personalisierung des Gerätes durch Eingabe von Namen, Geburtsdatum, Gewicht, Größe und Händigkeit. Dann wurde das Armband desinfiziert und am Triceps rechts (bei Rechtshändern) bzw. links (bei Linkshändern) angelegt. Die vereinbarte Tragezeit betrug 24 Stunden. Parallel zu der Messung führten die Eltern ein Protokoll über den Tagesablauf (s. Anhang).

Die gemessenen Daten wurden von dem Armband auf den PC übertragen. Die SenseWear®-Professional Software generierte in wenigen Sekunden ein Basisprotokoll (s. Anhang). Da die Software eine Auswertung der Daten über einen beliebig festgelegten

Zeitraum ermöglichte, wurden verschiedene Zeitfenster ausgesucht und in diesen jeweils der Energieverbrauch ermittelt. So konnte der Energieverbrauch sowohl während der unterschiedlich intensiven körperlichen Aktivitäten (MET) als auch während des Schlafens in unterschiedlichen Nachtabschnitten gemessen werden. Aus den zahlreichen Energiemessdaten wurden schließlich für die Fragestellung relevante Daten ausgesucht und je nach Aktivitätsintensität in fünf situative Parametergruppen eingeteilt:

- Gesamtenergieverbrauch (Energieverbrauch während der gesamten Messzeit)
- Energieverbrauch bei einer moderaten bis starken körperlichen Aktivität (> 3 MET)
- Energieverbrauch bei einer niedrigen körperlichen Aktivität (< 3 MET)
- Energieverbrauch während des Schlafens in der ersten Nachthälfte zwischen 0:00 und 2:00
- Energieverbrauch während des Schlafens in der zweiten Nachthälfte zwischen 3:00 und 5:00

Die gemessenen verbrauchten Energiemengen wurden zur Vergleichbarkeit für jedes untersuchte Kind zum einen pro Zeiteinheit (Stunde) und zum anderen zusätzlich pro Kilogramm Körpergewicht umgerechnet.

Zur Beurteilung des Grundumsatzes wurden die Messungen in zwei verschiedenen Zeitfenstern des nächtlichen Schlafes analysiert: ein Zeitfenster in der ersten Nachthälfte zwischen 0:00 und 2:00 Uhr und das andere in der zweiten Nachthälfte zwischen 3:00 und 5:00 Uhr.

2.8 Nachkontrolle und Gruppenbildung

Die telefonische Kontaktaufnahme mit den Proband*innen bzw. deren Eltern erfolgte im Jahre 2015 im durchschnittlichen Alter von 16,4 Jahren. Das Ziel war dabei, den Entwicklungsverlauf der Kinder zu erfragen und die ursprünglich, noch präpubertär gestellte „Verdachtsdiagnose KEV“ nun anhand des tatsächlich erfolgten Pubertätsverlaufs zu überprüfen. Entscheidend war dabei der Zeitpunkt des tatsächlichen Pubertätseintrittes zu ermitteln. Von 81 Familien (100 %) konnten 19 Familien (23,5 %)

nicht mehr erreicht werden. 62 Jugendliche (76,5 %) bzw. ihre Eltern wurden befragt. Folgende Daten wurden mit Hilfe eines Erhebungsbogens (s. Anhang) ermittelt:

- Name
- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der Nachkontrolle
- Letzte Wachstumskontrolle (Datum, Befund)
- Größe zum Zeitpunkt der Nachkontrolle
- Gewicht zum Zeitpunkt der Nachkontrolle
- BMI zum Zeitpunkt der Nachkontrolle
- Alter bei Menarche
- Alter bei Stimmbruch/Beginn des Bartwuchses
- Besonderheiten (chronische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme)

Diese Informationen wurden mit ursprünglich erhobenen Daten zusammengetragen und die initialen Diagnosen verifiziert. Anschließend erfolgte die Einteilung von Proband*innen in zwei Diagnosegruppen:

- KEV (konstitutionelle Entwicklungsverzögerung als bestätigte Diagnose)
- FKW/IKW (familiärer/ethnischer Kleinwuchs bzw. idiopathischer Kleinwuchs als Kontrollgruppe)

Unter den 62 nachkontrollierten Jugendlichen befanden sich 58 Fälle mit initialem V. a. KEV und 4 Fälle mit einem familiären/ethnischen bzw. idiopathischen Kleinwuchs. Von den 58 Jungen und Mädchen, bei denen im präpubertären Stadium V. a. KEV geäußert wurde, zeigten 39 Jugendliche (67 %) eine verspätete Pubertät und 19 Jugendliche (33 %) einen normalen Pubertätsverlauf (Abb. 9).

Die 19 Proband*innen, die nicht mehr erreichbar waren, wurden anhand der initialen Verdachtsdiagnosen sowie der den Klinikakten entnommenen Information ebenfalls zu den passenden Gruppen zugeordnet. Darunter waren 11 Mädchen und Jungen, bei denen in den initialen Untersuchungen sowohl ein retardiertes Knochenalter, als auch eine positive Familienanamnese festgestellt wurde und 8 Mädchen und Jungen, die von

Anfang an die Diagnose familiärer/ethnischer bzw. idiopathischer Kleinwuchs bekamen (Abb. 9).

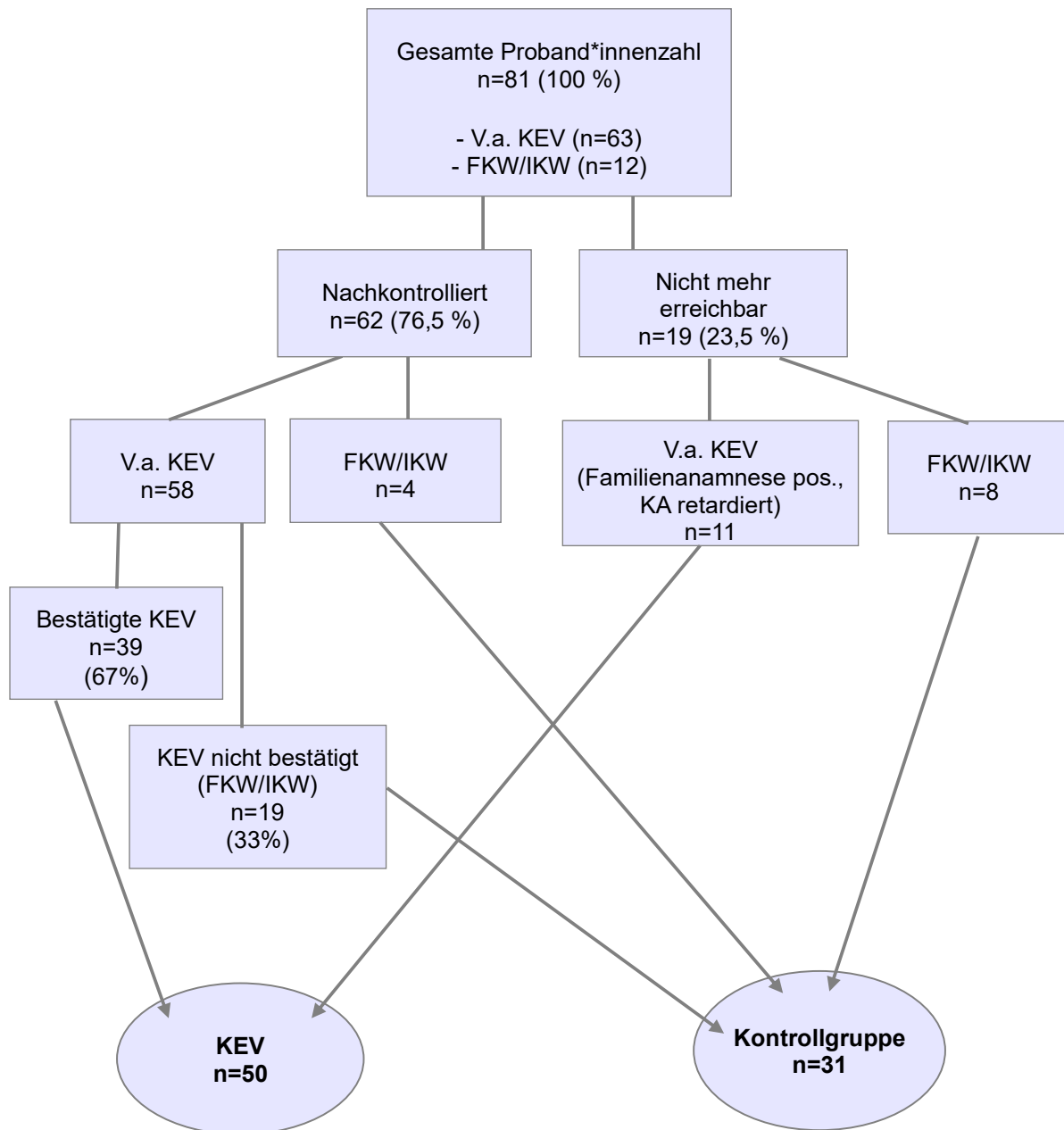


Abb. 9: Gruppenbildung

Nun bildeten die 81 Patient*innen schließlich zwei Gruppen: 50 Patient*innen, 17 Mädchen (34 %) und 33 Jungen (66 %), mit der bestätigten Diagnose KEV und 31

Patient*innen, 11 Mädchen (35,5 %) und 20 Jungen (64,5 %), mit FKW bzw. IKW (Kontrollgruppe) (Tab. 5). Der Altersmittelwert lag während der initialen Untersuchung und der Durchführung der Akzelerometrie bei 9,8 Jahre für die KEV- und 9,7 Jahre für die Kontrollgruppe. Fünf Kinder (10 %) wiesen sowohl KEV als auch FKW auf und wurden der KEV-Gruppe zugeteilt.

Tab. 5: Gruppeneinteilung (1)

Gruppe	n	Mädchen (n)	Jungen (n)	Altersmittelwert (Jahre)
KEV	50	17 (34 %)	33 (66 %)	9,8
Kontrollgruppe	31	11 (35,5 %)	20 (64,5 %)	9,7

Als erstes wurden diese zwei Gruppen hinsichtlich folgender Parameter miteinander verglichen:

– auxologische Daten:

- Größe-SDS
- Gewicht-SDS
- BMI-SDS
- Zielgröße-SDS (errechnet anhand der elterlichen Größen nach Tanner)

– integrale Wachstumsfaktoren:

- IGF-I-SDS
- IGFBP-3-SDS

– Energieparameter:

- Gesamtenergieverbrauch pro Stunde (kal/Stunde)
- Gesamtenergieverbrauch pro Stunde und kg KG (kal/Stunde/kg KG)
- aktiver Energieverbrauch bei Aktivitäten > 3 MET pro Stunde (kal/Stunde)
- aktiver Energieverbrauch bei Aktivitäten > 3 MET pro Stunde und kg KG (kal/Stunde/kg KG)
- Energieverbrauch bei Aktivitäten < 3 MET pro Stunde (kal/Stunde)

- Energieverbrauch bei Aktivitäten < 3 MET pro Stunde und kg KG (kal/Stunde/kgKG)
- Grundumsatz 0:00–2:00 pro Stunde (kal/Stunde)
- Grundumsatz 0:00–2:00 pro Stunde und kg KG (kal/Stunde/kg KG)
- Grundumsatz 3:00–5:00 pro Stunde (kal/Stunde)
- Grundumsatz 3:00–5:00 pro Stunde und kg KG (kal/Stunde/kg KG)

Mit dem Ziel, die nicht-bestätigten KEV-Fälle zu analysieren und gegebenenfalls mögliche Differenzierungsmerkmale in der frühen KEV-Diagnostik zu finden, wurden die Kinder, bei denen initial die Verdachtsdiagnose „KEV“ gestellt wurde (n=58) in zwei Gruppen eingeteilt: durch Pubertas tarda „bestätigte KEV“ (n=39) und „nicht-bestätigte KEV“ (n=19). Die Kinder, bei denen von Anfang an reiner familiärer/ethnischer Kleinwuchs ohne V.a. KEV gefunden wurde (n=12) bildeten die dritte Gruppe (Abb. 9; Tab. 6).

Tab. 6: Gruppeneinteilung (2)

Gruppe	n	Mädchen (n)	Jungen (n)	Altersmittelwert (Jahre)
Bestätigte KEV (Pubertas tarda)	39	13 (33 %)	26 (67 %)	10,0
nicht-bestätigte KEV (normale Pubertät)	19	7 (37 %)	12 (63 %)	9,7
FKW/IKW ohne V.a. KEV (normale Pubertät)	12	4 (33 %)	8 (67 %)	10,0

Diese drei Gruppen wurden anhand der gleichen oben ausgeführten Parameter jeweils miteinander verglichen (für die Messung des Grundumsatzes wurden die beiden Zeitfenster 0:00–2:00 und 3:00–5:00 zusammengelegt):

- bestätigte KEV (n=39) gegen nicht-bestätigte KEV (n=19)
- bestätigte KEV (n=39) gegen reinen FKW/IKW (n=12)
- nicht-bestätigte KEV (n=19) gegen reinen FKW/IKW (n=12)

2.9 Statistik

Die gesamte Datenaufarbeitung sowie die Texterfassung erfolgte mit Windows XP unter Zuhilfenahme der OpenOffice 4 und dem Statistikprogramm SPSS, Version 26.

Zur Beschreibung der Gruppen wurden deskriptive Statistiken herangezogen. Zunächst wurden Gruppenstatistiken mit den Energieparametern sowie auxologischen Daten und Laborwerten erstellt. Es erfolgte eine Prüfung der Normalverteilung der Variablen mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests. Bei Verletzung der Normalverteilung wurde für den nichtparametrischen Mann-Whitney-*U*-Test entschieden, denn dieses Verfahren stellt geringere Anforderungen an die Verteilung der Messwerte dar und erzielt somit sicherere Ergebnisse (Hemmerich, 2015; Schwarz, 2020). Bei normalverteilten Parametern wurde der *t*-Test für unabhängigen Stichproben herangezogen.

Als Entscheidungskriterium zwischen der Nullhypothese und der Alternativhypothese wurde standardmäßig ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ (5 %) gewählt. War der *p*-Wert, der eine Wahrscheinlichkeit als Evidenzmaß gegen die Nullhypothese darstellt, kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, lag eine statistische Signifikanz vor. Es wurden die *p*-Wert-Grenzen nach gängigen Konventionen folgendermaßen definiert (Cohen, 1992; Wasserstein und Lazar, 2016):

- $p > 0,05$ nicht signifikant
- $p \leq 0,05$ signifikant
- $p \leq 0,01$ stark signifikant
- $p \leq 0,001$ sehr stark signifikant

Neben der statistischen Signifikanz erfolgte die Errechnung von Effektstärken zur Einschätzung der praktischen Bedeutsamkeit. Dazu gehört in erster Linie das Cohen's *d* für signifikante Ergebnisse im *t*-Test. Hierfür wurde ein Online-Rechner verwendet (Hemmerich, 2015). Die Interpretation von errechneten Effektstärken erfolgte nach Klassifizierung von Cohen (1988):

- $0,2 \leq d < 0,5$ schwacher Effekt
- $0,5 \leq d < 0,8$ mittlerer Effekt
- $d \geq 0,8$ starker Effekt

Im Mann-Whitney-*U*-Test wurde die Effektstärke für die signifikanten Ergebnisse mittels Korrelationskoeffizients (r) anhand des z -Werts und der Stichprobengröße (n) berechnet (Fritz et al., 2012; Schwarz, 2020):

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$$

Zur Beurteilung der Effektstärke dient hier der Korrelationskoeffizient (r), wobei für die Stärke des Effektes folgende Grenzwerte nach Cohen (1992) angenommen wurden (Regber, 2020):

- $0,1 \leq r < 0,3$ schwacher Effekt
- $0,3 \leq r < 0,5$ mittlerer Effekt
- $r \geq 0,5$ starker Effekt

Zur besseren Illustrierung und Gewinnung eines schnellen Überblickes wurden Boxplots angefertigt.

3. Ergebnisse

3.1 Auxologische Parameter

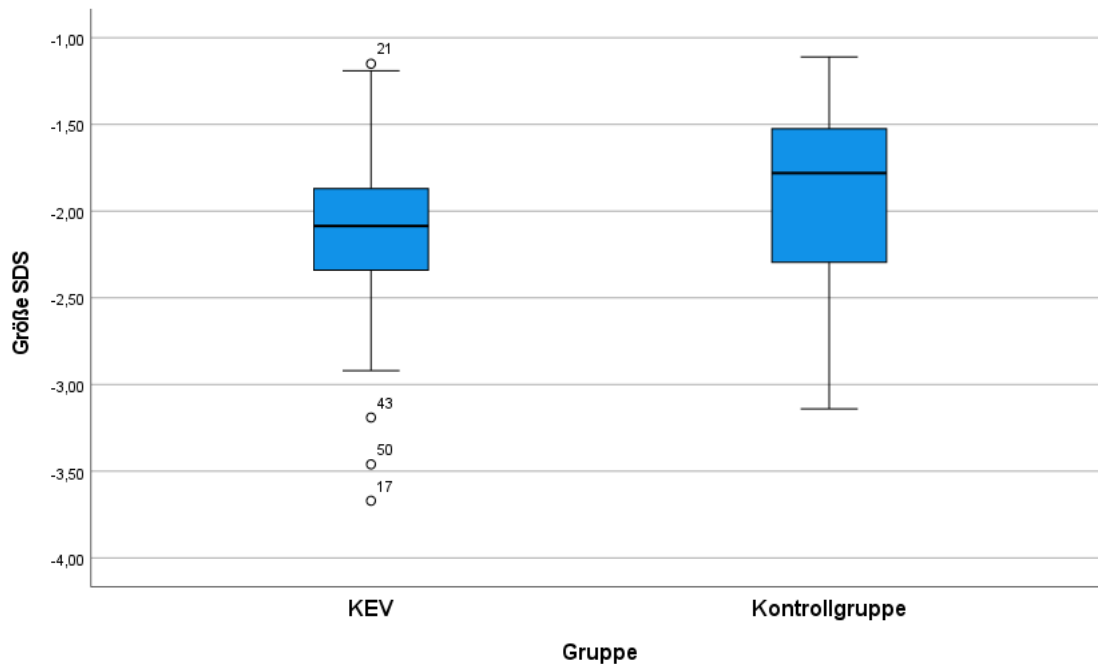


Abb. 10: Verteilungsdiagramm von Größe-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die Größe-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Kreise symbolisieren Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant

Die Abbildung 10 präsentiert die Verteilung von Größe-SDS für die beiden Diagnosegruppen. Die Verteilung ist in der KEV-Gruppe relativ symmetrisch, jedoch mit einigen Ausreißern im unteren Körpergrößenbereich, der Median liegt bei -2,1 SDS. In der Kontrollgruppe ist die Streuung der Werte breiter. Der Median zeigt sich hier bei -1,8 SDS, so dass die Kinder in der Kontrollgruppe größer als die Kinder in der KEV-Gruppe einzuschätzen sind. Die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-*U*-Tests stellt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der KEV- und der Kontrollgruppe angesichts des Größe-SDS fest, mit einem *p*-Wert von 0,069 sieht man jedoch einen Trend zur Signifikanz (Tab. 7).

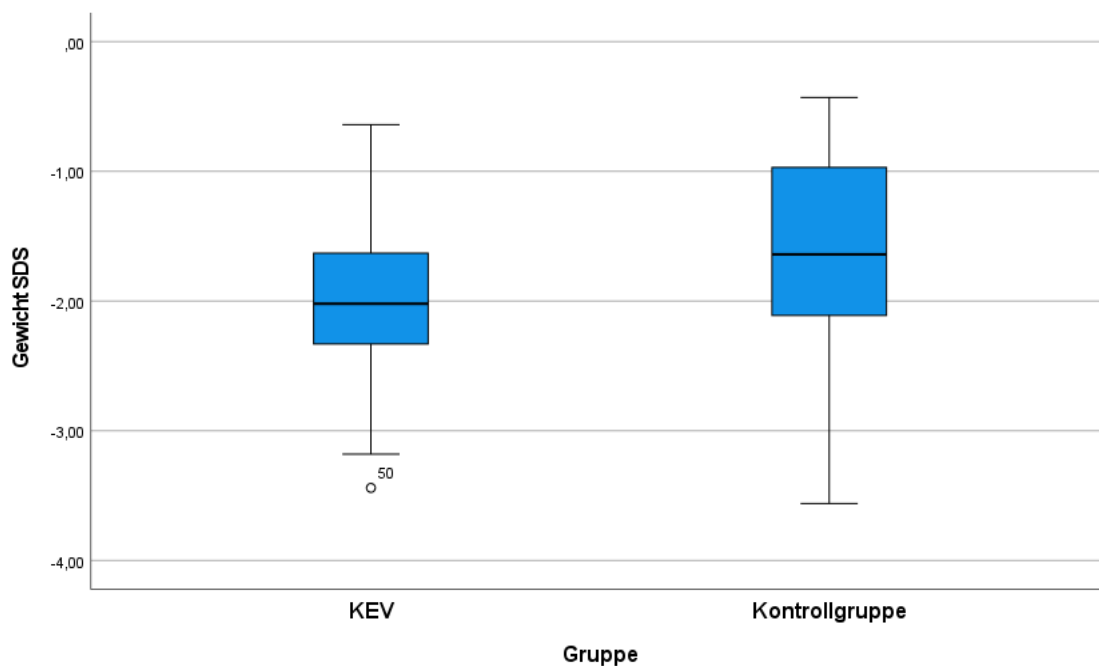


Abb. 11: Verteilungsdiagramm von Gewicht-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die Gewicht-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch signifikant

Bei Betrachtung der Diagramme für Gewicht-SDS (Abb. 11) sieht man eine breitere Streuung der Werte in der Kontrollgruppe als bei den KEV-Proband*innen der Median liegt bei -1,6 SDS. In der KEV-Gruppe liegen sowohl der Median (-2,0 SDS) als auch das erste und das dritte Quartil eindeutig tiefer. Hier ergibt sich im Mann-Whitney-*U*-Test ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,035$) (Tab. 7). Somit wiesen die Proband*innen in der KEV-Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich einen niedrigeren Gewicht-SDS als die Proband*innen in der Kontrollgruppe auf. Die Effektstärke mit $r=0,23$ entspricht einem schwachen Effekt.

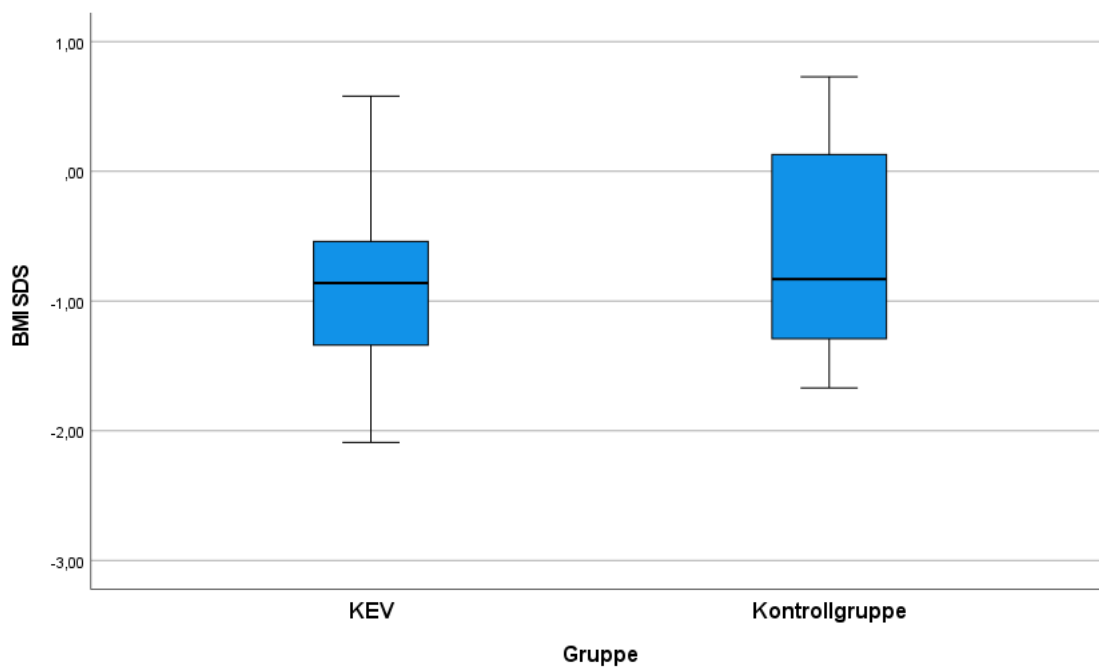


Abb. 12: Verteilung von BMI-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die BMI-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant

In der Abbildung 12 ist erneut eine breitere Streuung der Werte in der Kontrollgruppe ersichtlich. Die Lage der Mediane ist mit -0,9 SDS und -0,8 SDS nahezu gleich. Der Unterschied ist im Mann-Whitney-*U*-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,162$) (Tab. 7).

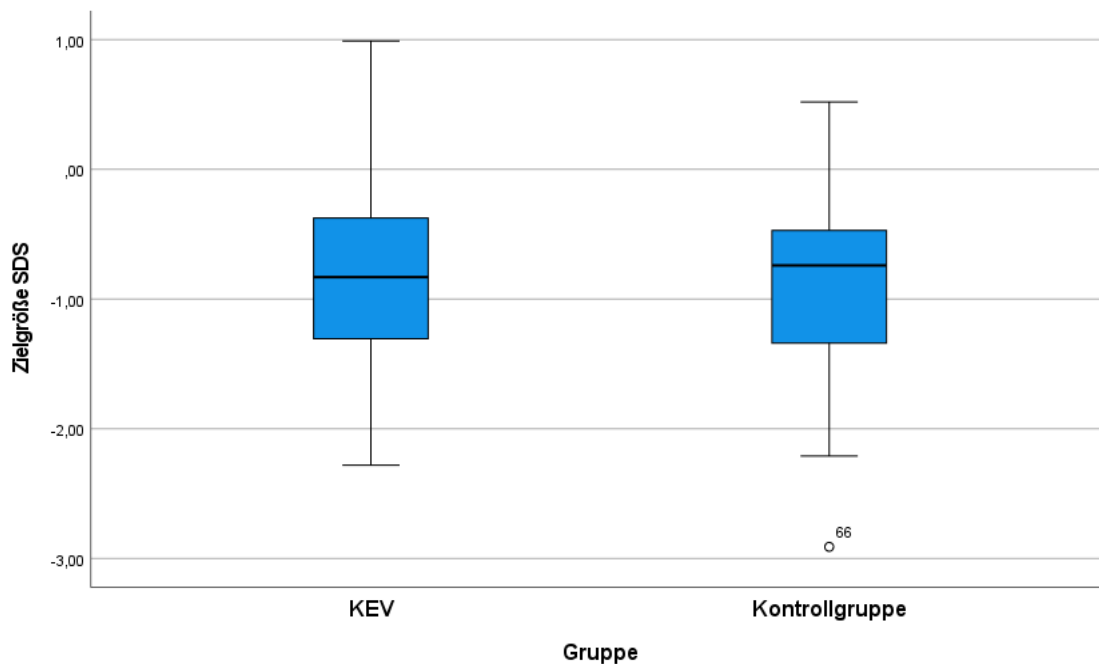


Abb. 13: Verteilungsdiagramm von Zielgröße-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die Zielgröße-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert einen Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant

Die Abbildung 12 zeigt einen ähnlichen Interquartilsabstand, aber ein unterschiedliches Verteilungsmuster in beiden Diagrammen. Zwar liegt der Median in der KEV-Gruppe mit -0,8 SDS knapp unterhalb des Medians (-0,7 SDS) in der Kontrollgruppe, bei den KEV-Proband*innen fällt aber ein höherer Anteil der Werte zu Gunsten der höheren Zielgröße auf. Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,829$) (Tab. 7).

Tab. 7: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-U-Test für die auxologischen Parameter. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; * $p \leq 0,05$ – signifikant

	Größe-SDS		Gewicht-SDS		BMI-SDS		Zielgröße-SDS	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	-2,1	-2,0	-2,0	-1,6	-0,9	-0,5	-0,8	-0,9
Median	-2,1	-1,8	-2,0	-1,6	-0,9	-0,8	-0,8	-0,7
Minimum	-3,7	-3,1	-3,4	-3,6	-2,1	-2,6	-2,3	-2,9
Maximum	-1,2	-1,1	-0,6	-0,4	0,6	0,7	1,0	0,5
p-Wert	0,069 ^{ns}		0,035*		0,162 ^{ns}		0,829 ^{ns}	

Die statistische Auswertung der auxologischen Parameter mittels Mann-Whitney-*U*-Test erlaubte somit folgende Feststellung:

- Die Proband*innen in der KEV-Gruppe waren zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich leichter und tendenziell kleiner als die Proband*innen in der Kontrollgruppe.
- Hinsichtlich des BMI-SDS und Zielgrößen-SDS bestand kein Unterschied zwischen der KEV- und der Kontrollgruppe.

3.2 Integrale Wachstumsfaktoren

Als nächstes wurden die IGF-I-SDS- und die IGFBP-3-SDS-Werte verglichen.

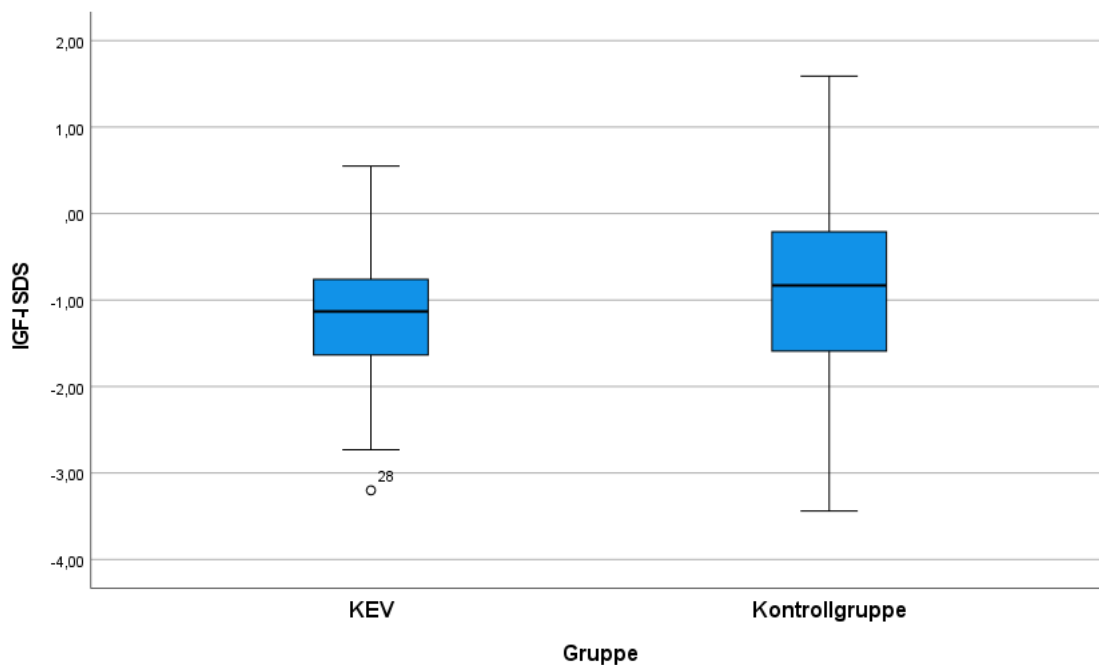


Abb. 14: Verteilungsdiagramm von IGF-I-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die IGF-I-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant

In der Abbildung 14 ist eine deutlich breitere Streuung der Werte in der Kontrollgruppe ersichtlich. Hier liegt der Median mit -0,8 SDS höher als der Median in der KEV-Gruppe

(-1,1 SDS) zu Gunsten der höheren IGF-I-SDS-Werte. Der Mann-Whitney-*U*-Test ergibt keinen statistisch relevanten Unterschied ($p=0,110$) (Tab. 8).

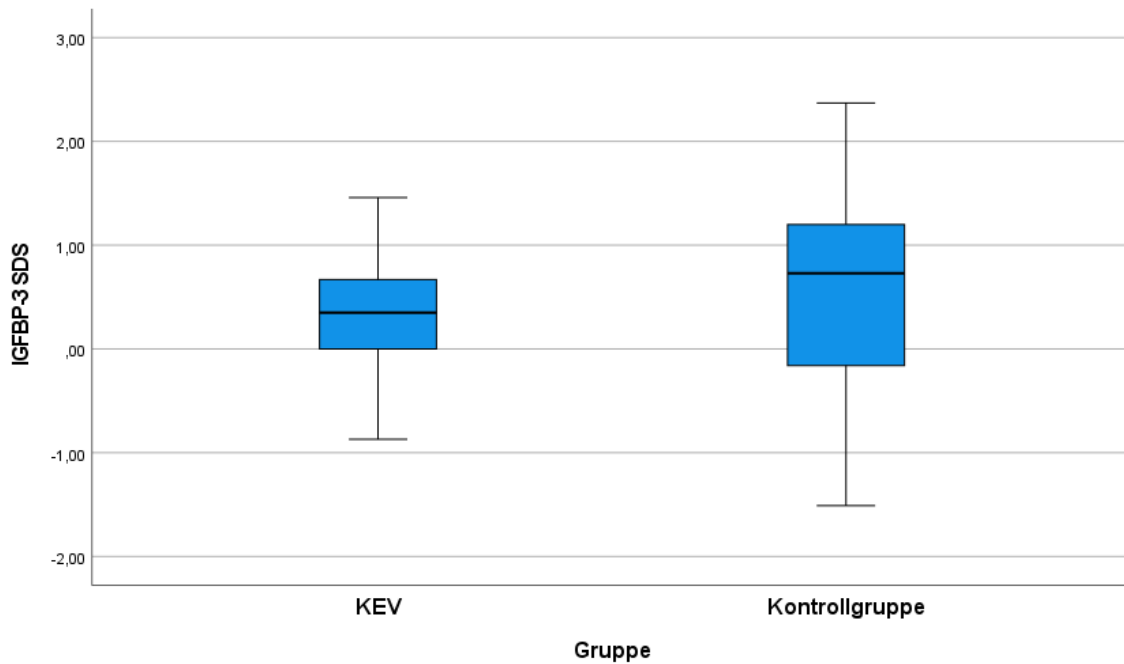


Abb. 15: Verteilungsdiagramm von IGFBP3-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die IGFBP3-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant

Die Diagramme zur Darstellung der IGFBP-3-SDS-Werte in den Gruppen (Abb. 15) veranschaulichen eine sehr ähnliche Verteilung und ein gleichartiges Verhaltensmuster wie die IGF-I-SDS-Werte. Auch hier ist die Streuung der Werte in der Kontrollgruppe breiter und der Median liegt mit 0,7 SDS höher im Vergleich zum Median in der KEV-Gruppe (0,4 SDS). Anhand des Mann-Whitney-*U*-Tests ist dieser Unterschied statistisch ebenfalls nicht relevant ($p=0,153$) (Tab. 8).

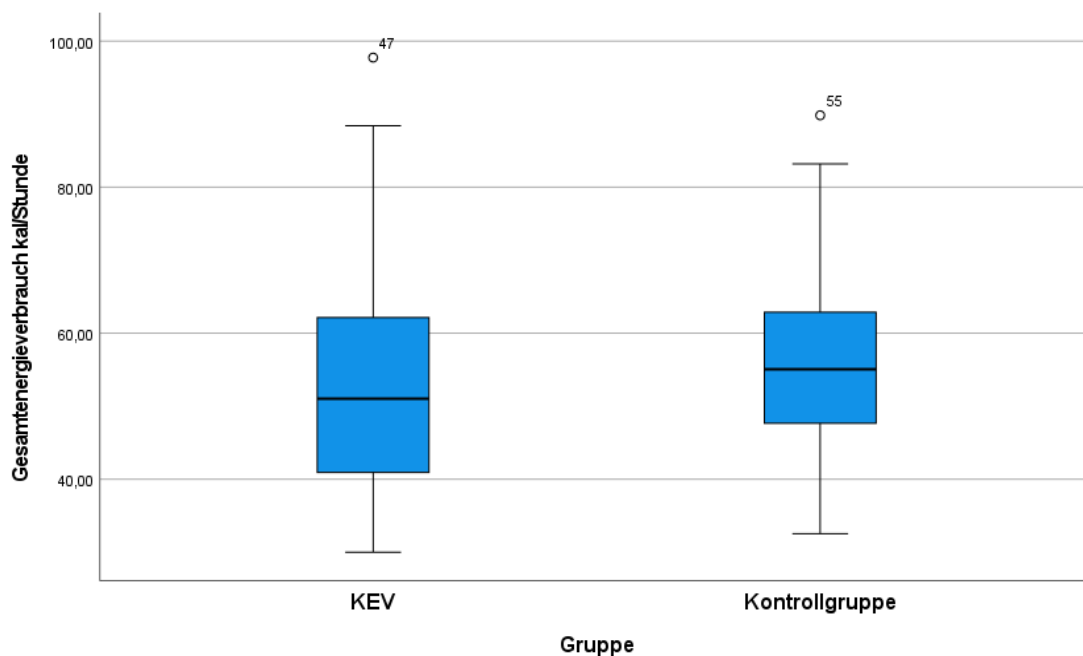
Tab. 8: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-U-Test für IGF-1-SDS und IGF-BP3-SDS. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$

	IGF-1-SDS		IGF-BP3-SDS	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	-1,1	-0,8	0,4	0,6
Median	-1,1	-0,8	0,4	0,7
Minimum	-3,2	1,6	-0,9	-1,5
Maximum	0,6	-2,6	1,5	2,4
p-Wert	0,110 ^{ns}		0,153 ^{ns}	

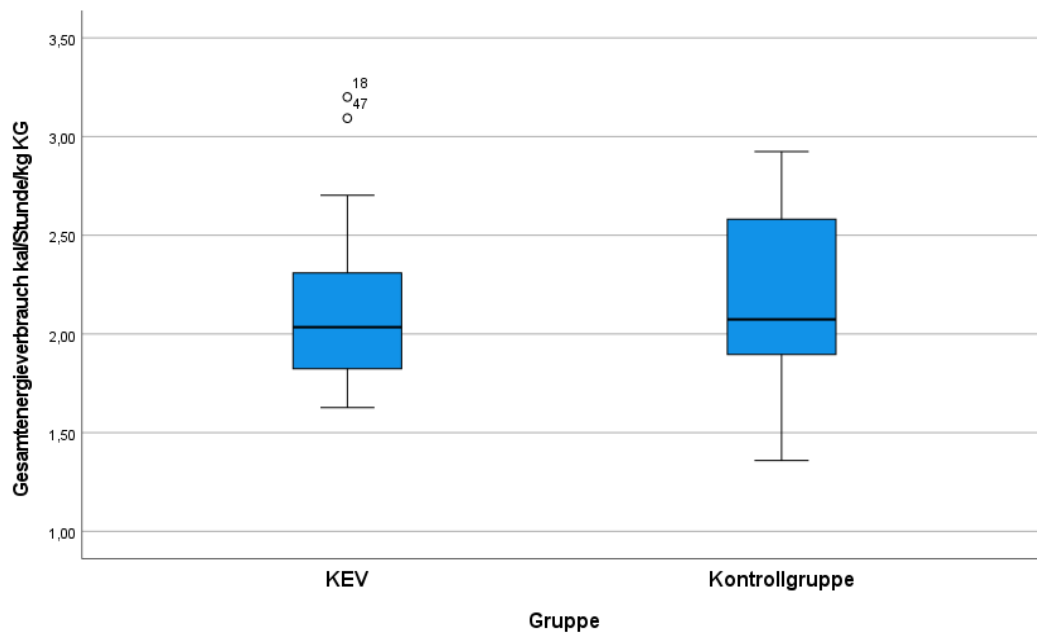
3.3 Energieverbrauch

Nun wurden die Energieparameter zwischen der KEV- und Kontrollgruppe verglichen:

3.3.1 Gesamtenergieverbrauch



a.



b.

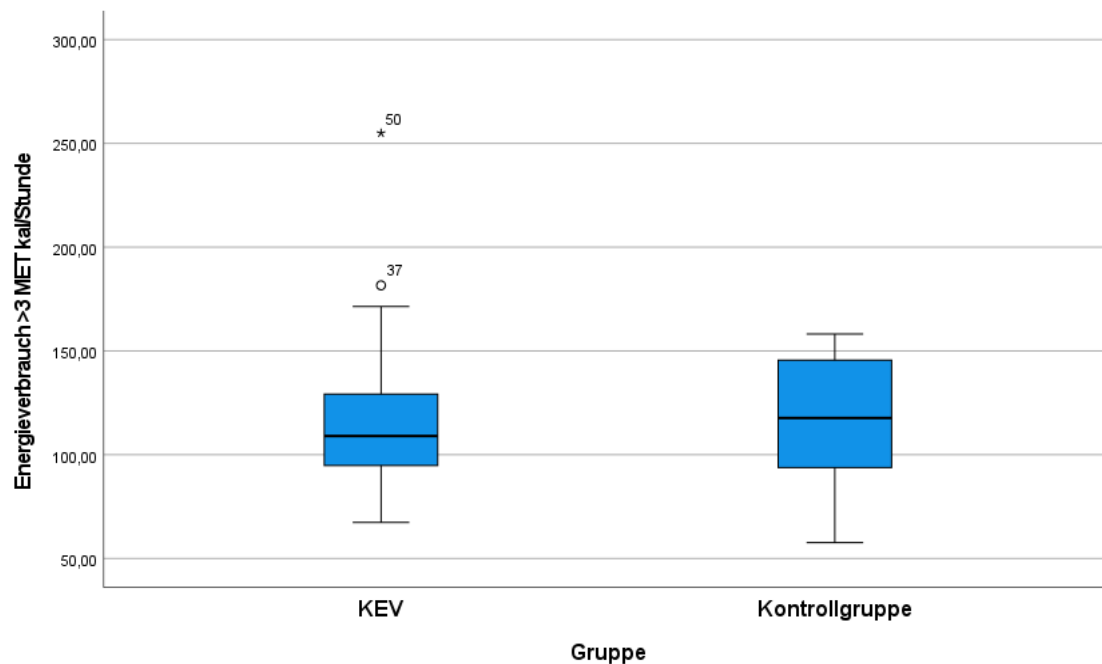
Abb. 16a-b: Verteilungsdiagramm der Werte des Gesamtenergieverbrauchs pro Stunde (a) und Gesamtenergieverbrauchs pro Stunde pro kg KG (b) für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Kreise symbolisieren Ausreißer. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant

In der Abbildung 16a-b visualisieren die Boxplots die Verteilung der Werte des Gesamtenergieverbrauchs (kal/Stunde und kal/Stunde/kg KG) in der KEV- und Kontrollgruppe. Im Mann-Whitney-U-Test findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen (Tab. 9).

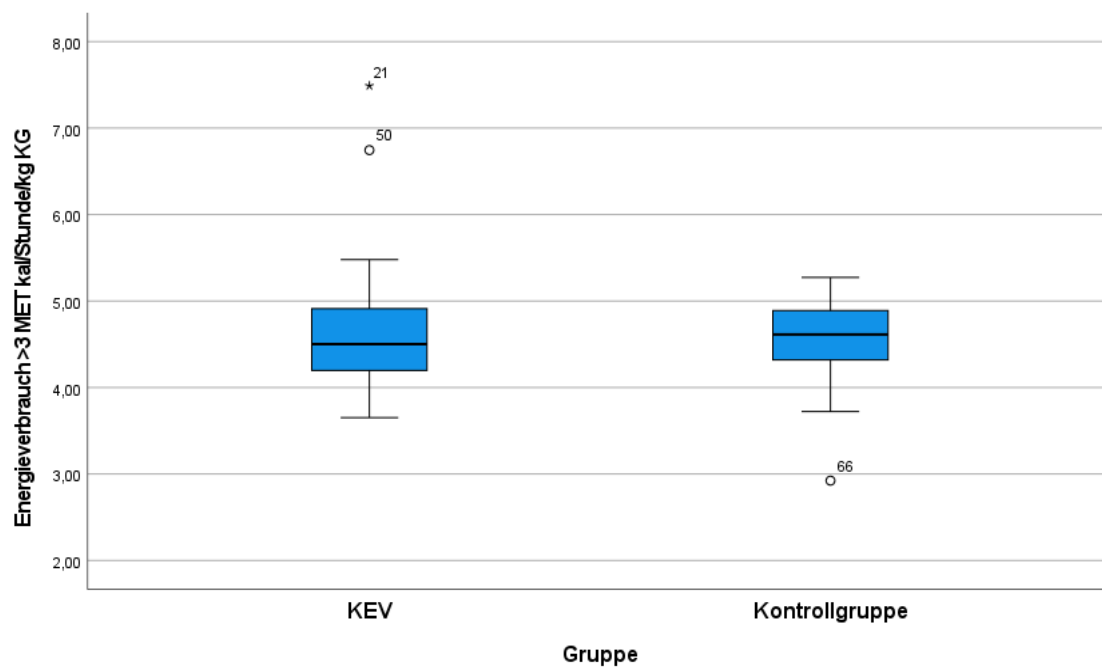
Tab. 9: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-U-Test p -Werte für Gesamtenergieverbrauch. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$

	Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde		Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde/kg KG	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	53,1	56,9	2,1	2,2
Median	51,1	55,1	2,0	2,1
Minimum	30,0	32,6	-1,6	1,4
Maximum	97,8	89,9	3,1	2,9
p -Wert	0,269 ^{ns}		0,257 ^{ns}	

3.3.2 Energieverbrauch bei moderater bis starker körperlicher Aktivität (> 3 MET)



a.



b.

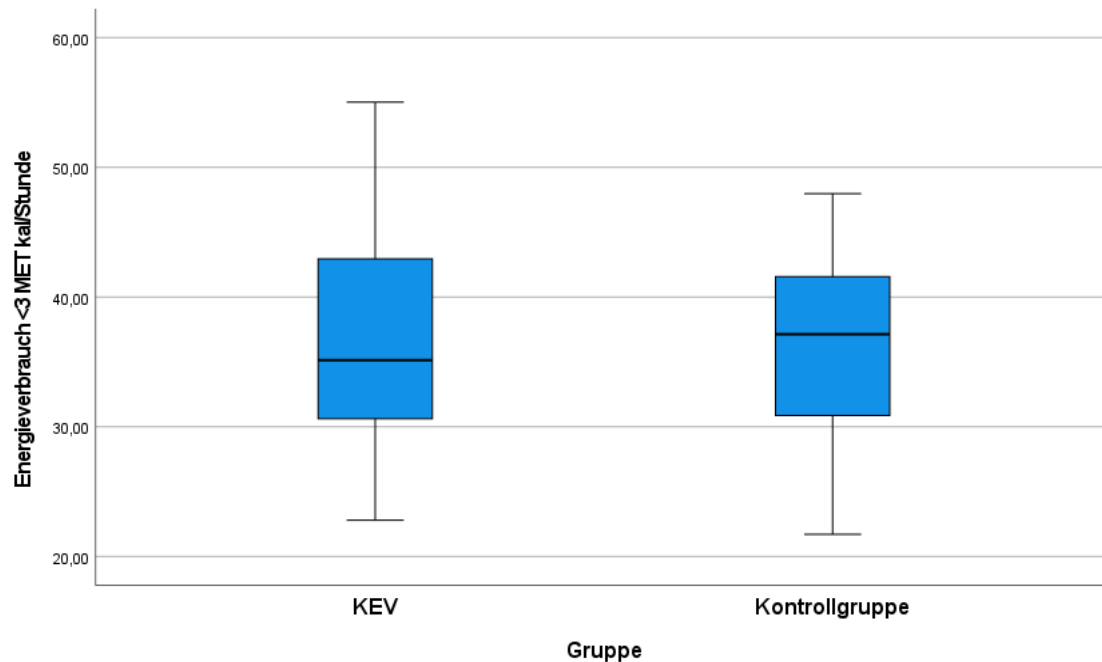
Abb. 17a-b: Verteilung der Werte des Energieverbrauchs bei moderater bis starker körperlicher Aktivität (> 3 MET) für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Kreise symbolisieren Ausreißer, der Stern einen Extremwert. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant

Die Diagramme in der Abbildung 17a-b veranschaulichen vergleichsweise wenig Streuung der Werte, aber vereinzelt Ausreißer und Extremwerte für die KEV-Gruppe im Bereich des erhöhten Energieverbrauchs. Die Werte für den Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG liegen sehr nah beieinander in beiden Gruppen. Hinsichtlich des Energieverbrauchs bei moderater bis starker körperlicher Aktivität (> 3 MET) (ausgedrückt in kal/Stunde (a) und kal/Stunde/kg KG (b)) fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen KEV und Kontrollgruppe (Tab. 10).

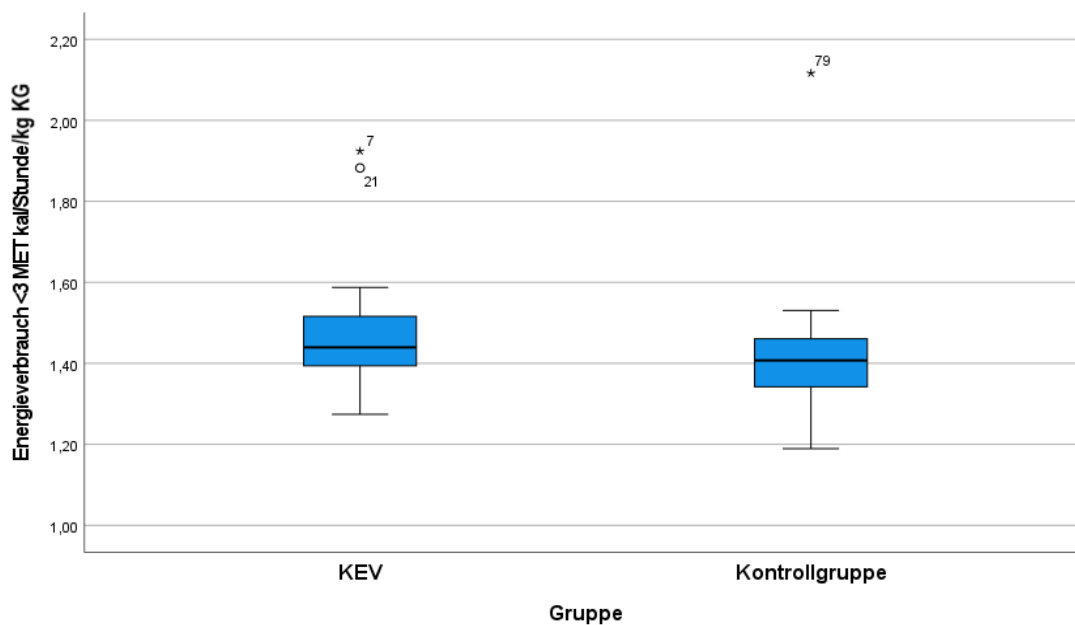
Tab. 10: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-U-Test für die Werte des Energieverbrauchs bei der Aktivität > 3 MET. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$

	Energieverbrauch > 3 MET kal/Stunde		Energieverbrauch > 3 MET kal/Stunde/kg KG	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	117,1	118,2	4,7	4,6
Median	109,1	117,7	4,5	4,6
Minimum	67,4	57,7	7,5	2,9
Maximum	255,0	158,2	3,7	5,3
p-Wert	0,534 ^{ns}		0,896 ^{ns}	

3.3.3 Energieverbrauch bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET)



a.



b.

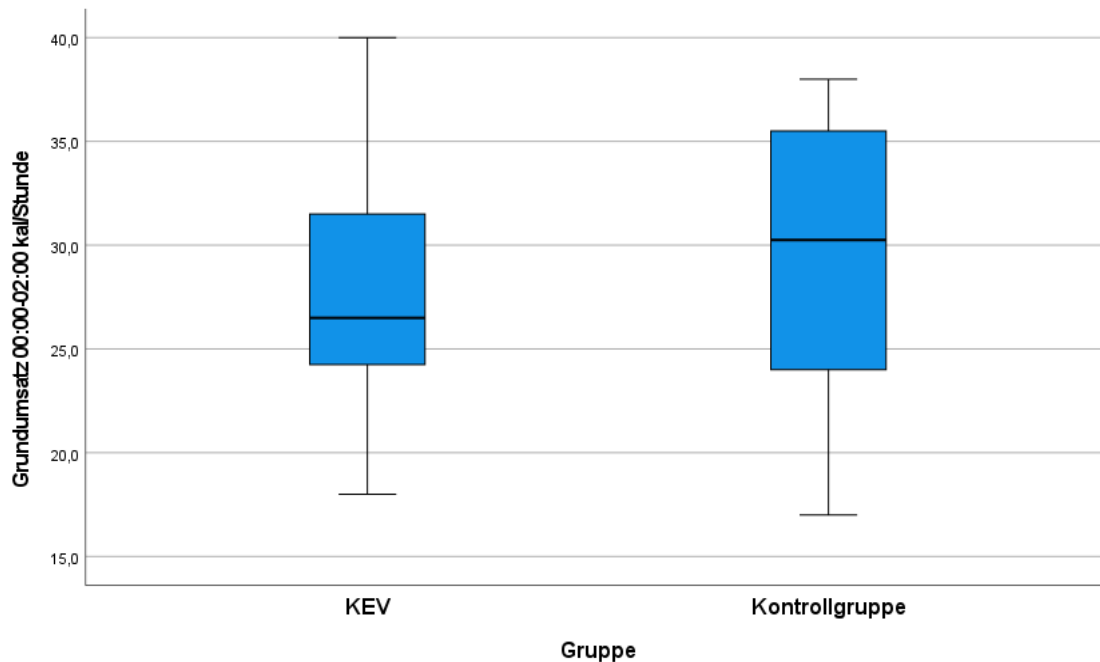
Abb. 18a-b: Verteilung der Werte des Energieverbrauchs bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET) für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer, die Sterne Extremwerte. a: Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant; b: Der Unterschied ist statistisch signifikant

Wie die Abbildungen 18a-b zeigen, ist die Streuung der Werte beim Energieverbrauch pro Stunde in beiden Gruppen deutlich breiter als die Werte bezogen auf kg KG. Der Unterschied hat hier keine statistische Relevanz (a). Hingegen liegt der Median sowie für das ganze Diagramm von der KEV-Gruppe im Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET) im Bereich des höheren Verbrauchs als von der Kontrollgruppe (b). In der statistischen Analyse ergibt sich in diesem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei die Kinder mit KEV höheren Energieverbrauch zeigen als die Kontrollgruppe. Die Effektstärke bleibt mit $r=0,23$ schwach (Tab. 11).

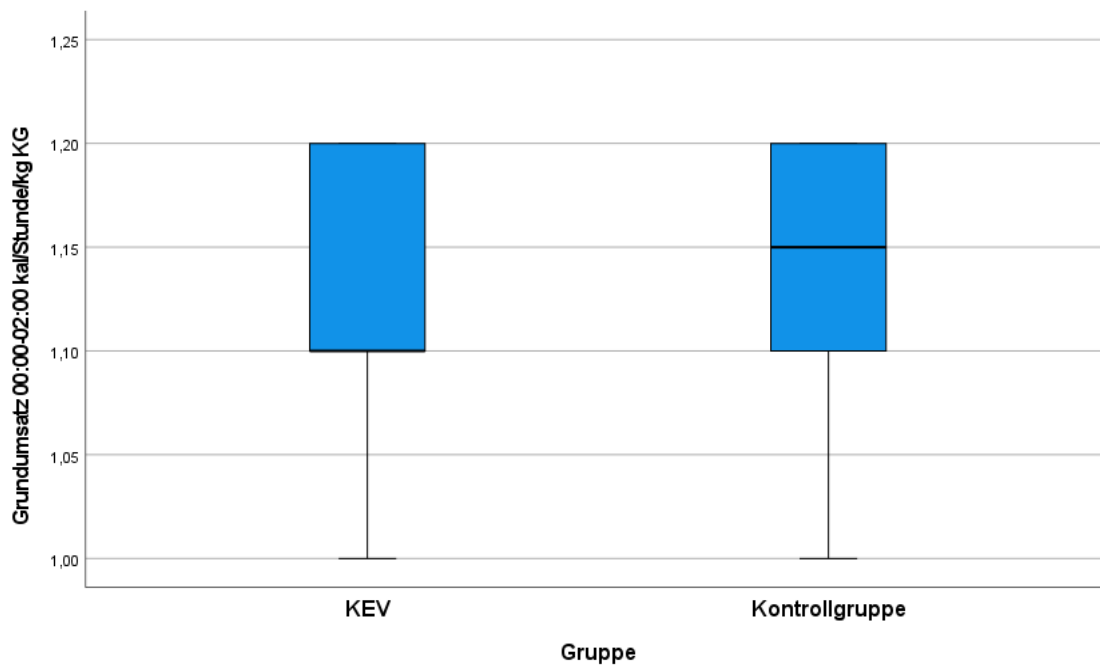
Tab. 11: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-U-Test für die Werte des Energieverbrauchs bei leichter Aktivität < 3 MET. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; * $p \leq 0,05$ – signifikant

	Energieverbrauch < 3 MET kal/Stunde		Energieverbrauch < 3 MET kal/Stunde/kg KG	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	36,6	36,5	1,5	1,4
Median	35,1	37,1	1,4	1,4
Minimum	22,8	21,7	1,3	1,2
Maximum	55,0	48,0	1,9	2,1
p-Wert	0,857 ^{ns}		0,044*	

3.3.4 Grundumsatz während des Schlafens zwischen 0:00 und 2:00 Uhr



a.



b.

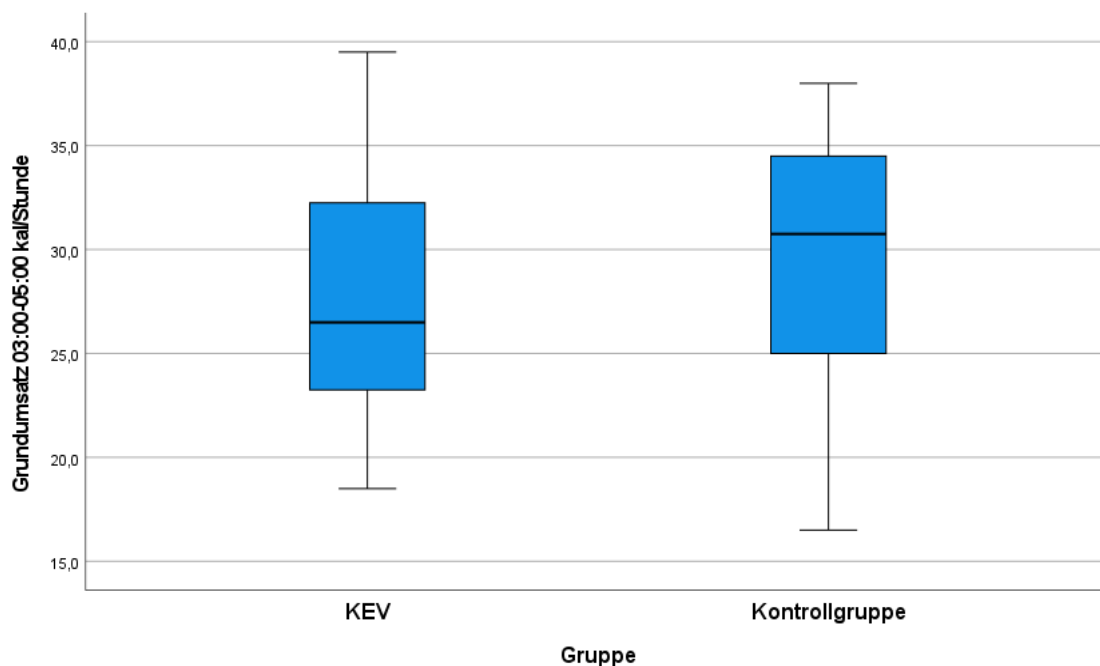
Abb. 19a-b: Verteilung der Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 0:00–2:00 für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant

Die Diagramme in der Abbildung 19a-b stellen sehr unterschiedliche Verteilungsmuster in beiden Gruppen dar. Die Lage der Mediane in den Boxplots ist ebenfalls unterschiedlich. Insgesamt ergibt sich in der statistischen Analyse kein signifikanter Unterschied im Grundumsatz (ausgedrückt in kal/Stunde (a) und kal/Stunde/kg KG (b)) beim Schlaf zwischen 0:00 und 2:00 Uhr (Tab. 12).

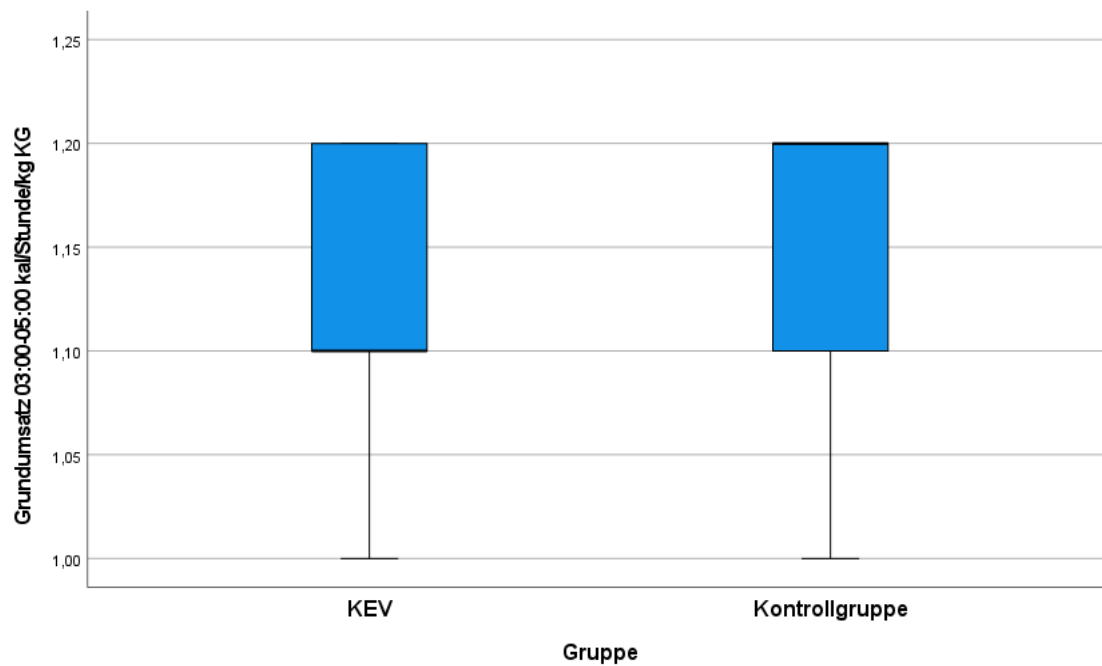
Tab. 12: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-U-Test für die Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 0:00–2:00. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$

	Grundumsatz 0:00–2:00 kal/Stunde		Grundumsatz 0:00–2:00 kal/Stunde/kg KG	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	27,9	29,4	1,2	1,1
Median	26,5	30,3	1,1	1,0
Minimum	18,0	17,0	1,0	1,2
Maximum	40,0	38,0	1,2	1,2
p-Wert	0,286 ^{ns}		0,986 ^{ns}	

3.3.5 Grundumsatz während des Schlafens zwischen 3:00 und 5:00



a.



b.

Abb. 20a-b: Verteilung der Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 3:00–5:00 für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant

Wie die Abbildung 20a-b veranschaulicht, weisen die Diagramme vom Grundumsatz für die KEV-Gruppe ein nahezu gleiches Verteilungsmuster während des Schlafens zwischen 0:00–2:00 und 3:00–5:00 auf, hingegen ist die Streuung in der Kontrollgruppe zwischen diesen zwei Schlafepisoden different. Auch hier findet sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Kindern mit KEV und der Kontrollgruppe (Tab. 13).

Tab. 13: p -Werte aus dem Mann-Whitney- U -Test für die Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 3:00–5:00. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$

	Grundumsatz 3:00–5:00 kal/Stunde		Grundumsatz 3:00–5:00 kal/Stunde/kg KG	
	KEV	Kontrolle	KEV	Kontrolle
Mittelwert	27,9	29,8	1,1	1,2
Median	26,5	30,8	1,1	1,2
Minimum	18,5	17,0	1,0	1,0
Maximum	39,5	38,0	1,2	1,2
p -Wert	0,124 ^{ns}		0,071 ^{ns}	

3.3.6 Fazit der Energiemessung

Bezüglich des Energieverbrauchs konnte folgendes festgestellt werden:

- Als einziger statistisch signifikanter Unterschied von den untersuchten Energiewerten zwischen KEV- und Kontrollgruppe stellte sich der Energieverbrauch bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET) pro Stunde und pro kg KG dar. Hierbei zeigten die Kinder mit KEV höheren Energieverbrauch als die Kontrollgruppe. Bei allen anderen untersuchten Aktivitäten und im Schlaf war der Energieverbrauch bei allen Patient*innen gleich.

3.4 Nachuntersuchung: retrospektive Analyse der initialen Verdachtsdiagnos

„Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung“ (KEV) anhand des Verlaufs – Validität der Familienanamnese und des retardierten Knochenalters in der Diagnosestellung

Von 58 kleinwüchsigen Kindern, deren Familien zur Nachkontrolle erreicht werden konnten und bei denen präpubertär zunächst die Verdachtsdiagnose KEV anhand der familiären Anamnese und/oder des festgestellten retardierten Knochenalters vermutet worden war, hatten 19 Kinder (33 %) laut eigenen bzw. elterlichen Angaben eine „regelrechte“ und nicht spät verlaufende Pubertät. Bei 39 Mädchen und Jungen (67 %) wurde ein späterer Pubertätsbeginn im Vergleich zu Gleichaltrigen angegeben. Von den 19 Kindern, bei denen die initiale Verdachtsdiagnose „KEV“ durch den angegebenen Pubertätsverlauf nicht bestätigt wurde, wiesen 14 Kinder (74 %) initial nur ein retardiertes

Knochenalter ohne positive Familienanamnese, ein Kind (5 %) nur eine positive Familienanamnese ohne Knochenalterretardierung und vier Kinder (21 %) sowohl ein retardiertes Knochenalter als auch eine positive familiäre Anamnese auf. Von den 39 durch den tatsächlichen Pubertätsverlauf bestätigten Fällen ist bei 34 Probanden (87 %) präpubertär sowohl ein retardiertes Knochenalter als auch eine positive Familienanamnese gefunden worden und bei fünf Kindern (13 %) war das Knochenalter retardiert, aber die familiäre Anamnese unbekannt bzw. nicht genau rememberlich (Abb. 21).

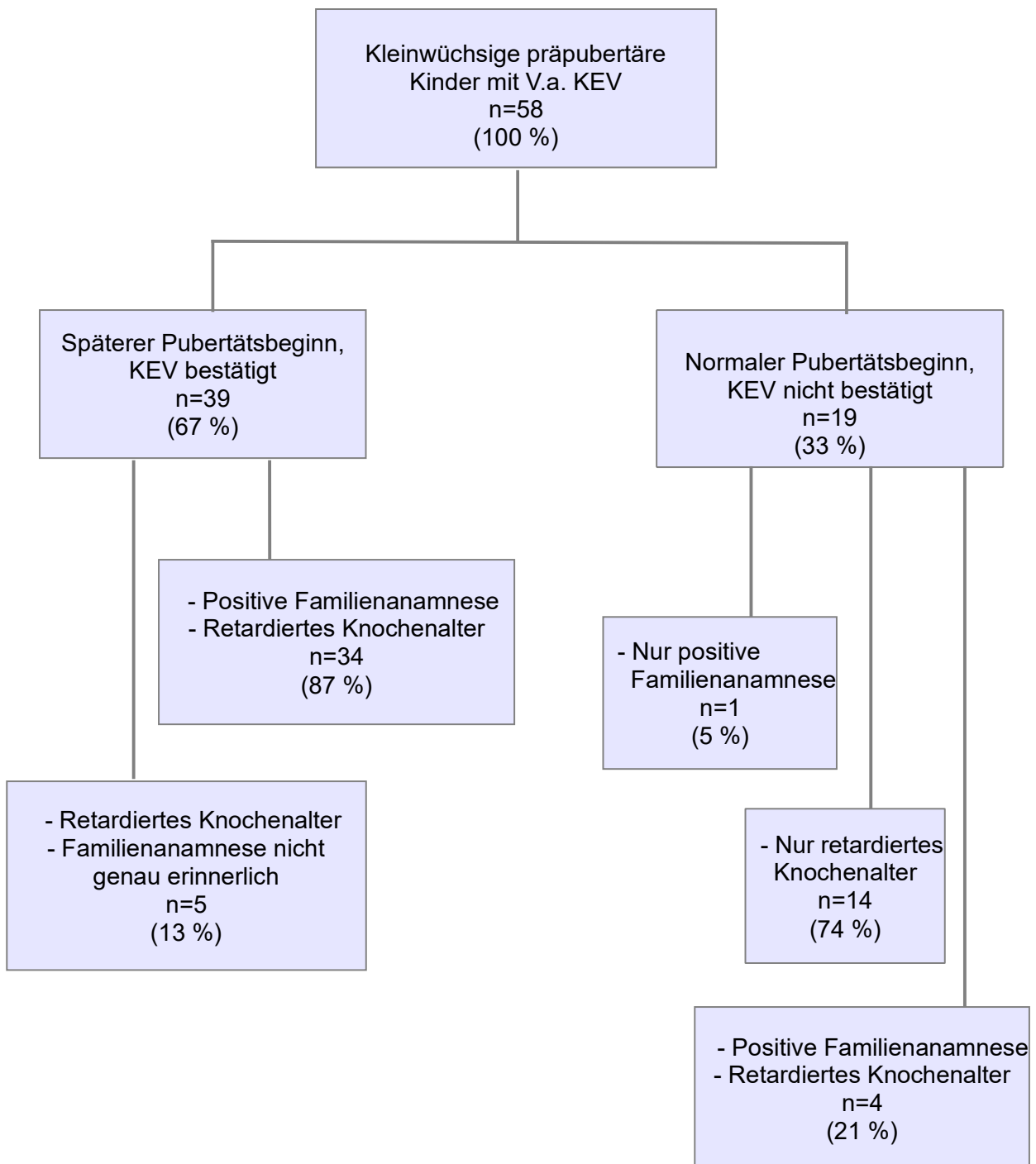


Abb. 21: Darstellung der nachuntersuchten Patienten mit Verdachtsdiagnose KEV, die anhand der typischen Merkmale wie die Kleinwüchsigkeit, das Knochenalter und die Familienanamnese im präpubertären Stadium gestellt wurde

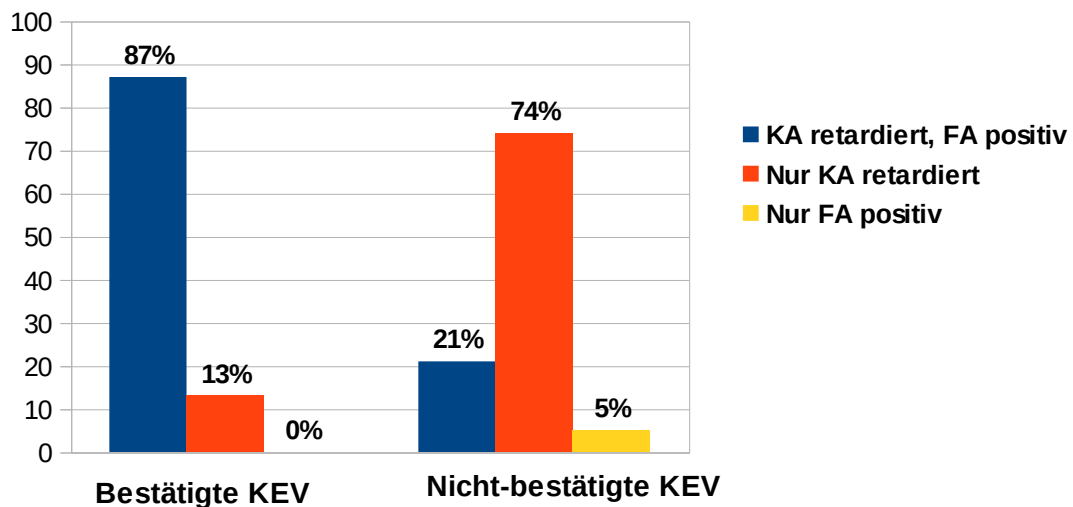


Abb. 22: Prozentuale Anteile von Patient*innen, bei denen nur ein retardiertes Knochenalter, eine positive Familienanamnese oder die beiden Merkmale zusammen vorkommen

KA=Knochenalter; FA=Familienanamnese

Die Abbildung 22 zeigt eine graphische Darstellung von prozentualen Anteilen der Patient*innen in beiden Gruppen, bei denen nur ein retardiertes Knochenalter, eine positive Familienanamnese oder die beiden Merkmale zusammen vorkommen. In der Gruppe „bestätigte KEV“ ist das gemeinsame Vorkommen von dem retardierten Knochenalter und positiver Familienanamnese mit 87 % deutlich höher als in der Gruppe „nicht-bestätigte KEV“.

Die weitere statistische Analyse der Differenzierungsmerkmale in der frühen KEV-Diagnostik erzielten folgende Ergebnisse:

3.4.1 „Bestätigte KEV“ im Vergleich zur „nicht-bestätigten KEV“

Die statistische Analyse zum Vergleich von auxologischen Parametern, integralen Wachstumsfaktoren und Energiewerten zwischen den beiden Gruppen „bestätigte KEV“ und „nicht-bestätigte V.a. KEV“ ergab keine signifikanten Ergebnisse. In der Tabelle 14 werden die statistischen Werte dargestellt. Lediglich der Unterschied im Energieverbrauch

bei leichter körperlichen Aktivität (< 3 MET) pro kg KG zeigte einen deutlichen Trend ($p=0,078$) (Abb. 23).

Tab. 14: Werte aus der statistischen Analyse. Vergleich von „bestätigter KEV“ und „nicht-bestätigter KEV“. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; ^{ns*} = Trend

		Bestätigte KEV (n=39)	nicht-Bestätigte KEV (n=19)
Größe SDS	Mittelwert	-2,10	-2,00
	Median	-2,07	-2,00
	Maximum	-1,23	-1,11
	Minimum	-3,67	-3,14
	p -Wert	0,476 ^{ns}	
Gewicht SDS	Mittelwert	-1,90	-1,70
	Median	-1,98	-1,79
	Maximum	-0,64	-0,43
	Minimum	-3,44	-3,50
	p -Wert	0,314 ^{ns}	
BMI SDS	Mittelwert	-0,90	-0,70
	Median	-0,94	-0,93
	Maximum	0,58	0,68
	Minimum	-2,09	-1,67
	p -Wert	0,355 ^{ns}	
Zielgröße SDS	Mittelwert	-0,80	-1,00
	Median	-0,83	-0,72
	Maximum	0,84	0,12
	Minimum	-2,13	-2,91
	p -Wert	0,426 ^{ns}	
IGF-I SDS	Mittelwert	-1,20	-0,90
	Median	1,14	-0,90
	Maximum	0,55	1,59
	Minimum	-3,20	-3,44
	p -Wert	0,393 ^{ns}	
IGFBP-3 SDS	Mittelwert	0,40	0,50
	Median	0,31	0,43
	Maximum	1,46	2,37
	Minimum	-0,87	-1,51
	p -Wert	0,701 ^{ns}	

Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde	Mittelwert	53,76	54,90
	Median	54,09	54,53
	Maximum	97,75	78,89
	Minimum	54,90	32,55
	p-Wert	0,786 ^{ns}	
Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	2,10	2,15
	Median	2,03	2,07
	Maximum	3,09	2,85
	Minimum	1,63	1,36
	p-Wert	0,646 ^{ns}	
Energieverbrauch >3MET kal/Stunde	Mittelwert	120,23	115,18
	Median	113,73	117,69
	Maximum	255,0	151,99
	Minimum	67,44	63,60
	p-Wert	0,594 ^{ns}	
Energieverbrauch >3MET kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	4,65	4,49
	Median	4,57	4,47
	Maximum	6,75	5,14
	Minimum	3,85	2,92
	p-Wert	0,288 ^{ns}	
Energieverbrauch <3MET kal/Stunde	Mittelwert	36,84	35,96
	Median	35,42	36,88
	Maximum	51,76	48,00
	Minimum	22,80	21,71
	p-Wert	0,685 ^{ns}	
Energieverbrauch <3MET kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	1,44	1,40
	Median	1,43	1,41
	Maximum	1,59	1,51
	Minimum	1,27	1,19
	p-Wert	0,078 ^{ns*}	
Grundumsatz im Schlaf kal/Stunde	Mittelwert	28,42	28,88
	Median	27,38	29,25
	Maximum	39,75	38,00
	Minimum	15,25	16,75
	p-Wert	0,788 ^{ns}	
Grundumsatz im Schlaf kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	1,14	1,15
	Median	1,15	1,15
	Maximum	1,20	1,20

	Minimum	1,05	1,05
	<i>p</i> -Wert	0,371 ^{ns}	

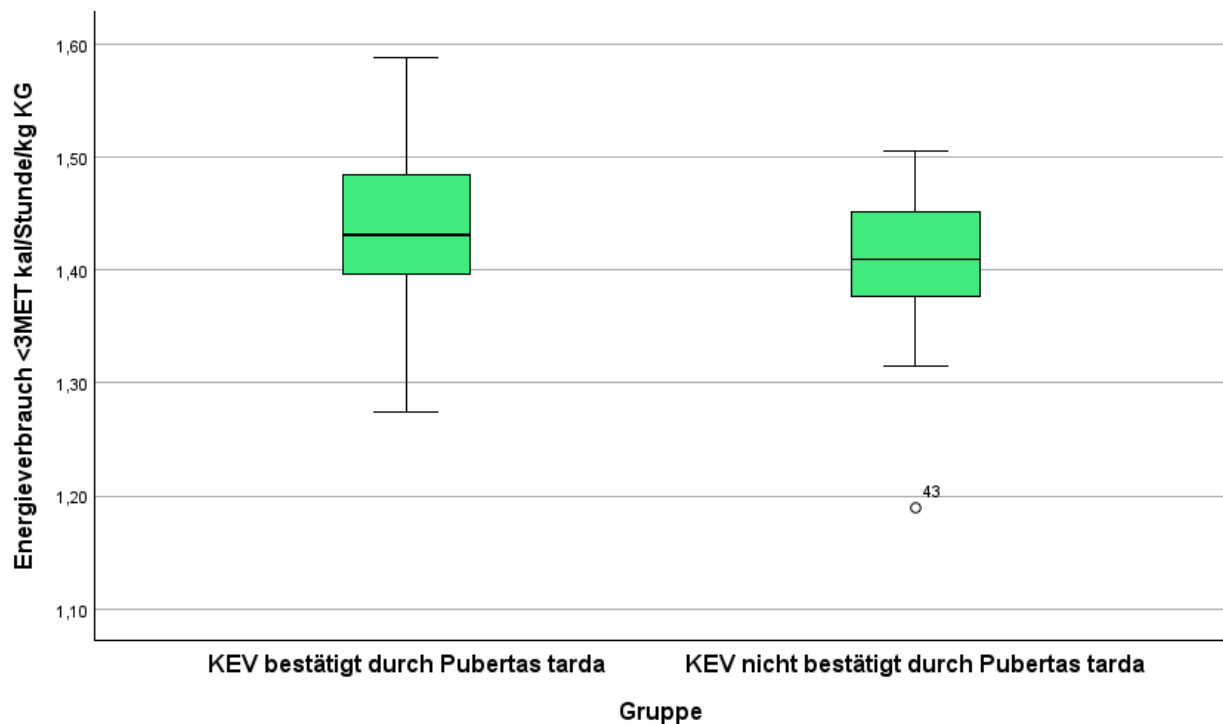


Abb. 23: Verteilung der Werte des Energieverbrauchs bei leichter körperlichen Aktivität (< 3 MET) pro kg KG für die „bestätigte KEV“ und „nicht durch Pubertas tarda bestätigte V.a. KEV“. Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, aber mit einem eindeutigen Trend

Wie die Abbildung oben zeigt, liegen die Werte in der Gruppe „bestätigte KEV“ eindeutig im Bereich des höheren Energieverbrauchs als in der Gruppe „nicht bestätigte V.a. KEV“. In der statistischen Analyse ergab der *t*-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch liegt der *p*-Wert mit 0,078 nah an der Signifikanzgrenze.

3.4.2 „Bestätigte KEV“ im Vergleich zum „reinen Familiären Kleinwuchs (FKW)/idiopathischen Kleinwuchs (IKW)“

Die oben genannten Parameter wurden auch zwischen der Gruppe „bestätigte KEV“ und der Gruppe mit den Proband*innen, bei denen von Anfang an ein eindeutiger familiärer/ethnischer bzw. idiopathischer Kleinwuchs bestand ohne V.a. KEV. Kinder mit

bestätigter KEV hatten ein signifikant niedrigeres Gewicht-SDS und BMI-SDS als Kinder mit FKW bzw. IKW ohne V.a. KEV. Alle anderen Werte waren nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 15).

Tab. 15: Werte aus der statistischen Analyse. Vergleich von „bestätigter KEV“ und „reinem FKW/IKW“. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; * $p \leq 0,05$ – signifikant

		Bestätigte KEV (n=39)	Reiner FKW/IKW (n=12)
Größe SDS	Mittelwert	-2,10	-1,87
	Median	-2,07	-1,67
	Maximum	-1,23	-1,16
	Minimum	-3,67	-3,19
	p-Wert	0,157 ^{ns}	
Gewicht SDS	Mittelwert	-1,90	-1,39
	Median	-1,98	-1,45
	Maximum	-0,64	-0,48
	Minimum	-3,44	-2,33
	p-Wert	0,010*	
BMI SDS	Mittelwert	-0,90	-0,24
	Median	-0,94	-0,17
	Maximum	0,58	0,73
	Minimum	-2,09	-1,28
	p-Wert	0,008*	
Zielgröße SDS	Mittelwert	-0,80	-0,85
	Median	-0,83	-1,02
	Maximum	0,84	0,52
	Minimum	-2,13	-1,68
	p-Wert	0,856 ^{ns}	
IGF-I SDS	Mittelwert	-1,20	-0,99
	Median	1,14	-0,86
	Maximum	0,55	-2,65
	Minimum	-3,20	-0,02
	p-Wert	0,559 ^{ns}	
IGFBP-3 SDS	Mittelwert	0,40	0,60
	Median	0,31	0,76
	Maximum	1,46	1,38
	Minimum	-0,87	-0,62

	<i>p</i> -Wert	0,214 ^{ns}	
Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde	Mittelwert	53,76	61,35
	Median	54,09	58,83
	Maximum	97,75	89,85
	Minimum	30,02	40,65
	<i>p</i> -Wert	0,117 ^{ns}	
Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	2,10	2,31
	Median	2,03	2,22
	Maximum	3,09	2,85
	Minimum	1,63	1,79
	<i>p</i> -Wert	0,135 ^{ns}	
Energieverbrauch >3MET kal/Stunde	Mittelwert	120,23	126,91
	Median	113,73	118,95
	Maximum	255,00	158,23
	Minimum	67,44	93,05
	<i>p</i> -Wert	0,558 ^{ns}	
Energieverbrauch >3MET kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	4,65	4,72
	Median	4,57	4,76
	Maximum	6,75	5,27
	Minimum	3,85	4,07
	<i>p</i> -Wert	0,707 ^{ns}	
Energieverbrauch <3MET kal/Stunde	Mittelwert	36,84	37,45
	Median	35,42	39,11
	Maximum	51,76	46,00
	Minimum	22,80	27,45
	<i>p</i> -Wert	0,808 ^{ns}	
Energieverbrauch <3MET kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	1,44	1,40
	Median	1,43	1,40
	Maximum	1,59	1,54
	Minimum	1,27	1,26
	<i>p</i> -Wert	0,211 ^{ns}	
Grundumsatz im Schlaf kal/Stunde	Mittelwert	28,42	30,50
	Median	27,38	32,25
	Maximum	39,75	37,30
	Minimum	15,25	24,30
	<i>p</i> -Wert	0,295 ^{ns}	
Grundumsatz im Schlaf kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	1,14	1,15
	Median	1,15	1,15

	Maximum	1,20	1,20
	Minimum	1,05	1,10
	p-Wert	0,447 ^{ns}	

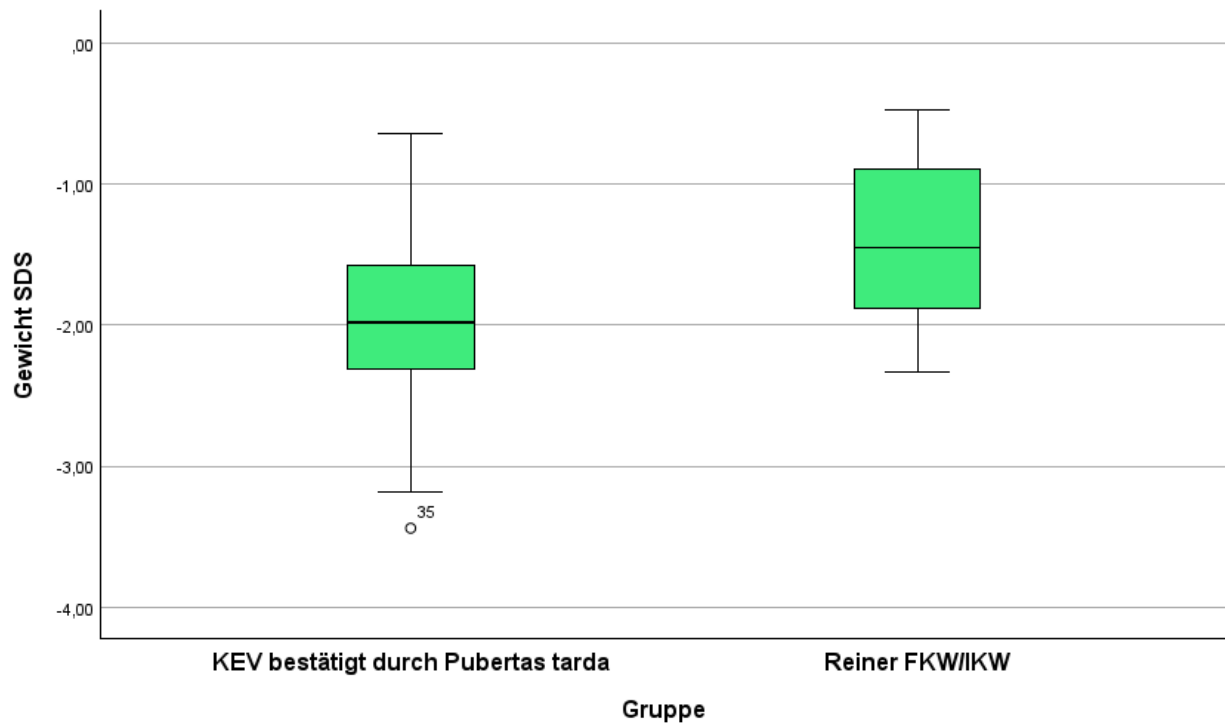


Abb. 24: Verteilungsdiagramm vom Gewicht-SDS für die „bestätigte KEV“ und den „reinen FKW/IKW“ ohne initialen V.a. KEV. Die y-Achse stellt die Gewicht-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch signifikant

Sowohl der Median (-1,98 SDS) als auch das erste und das dritte Quartil liegen in der Gruppe mit bestätigten KEV-Fällen eindeutig tiefer (Abb. 24). Hier ergibt sich im *t*-Test ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,010$) (Tab. 16). Somit wiesen die Proband*innen in der KEV-Gruppe präpubertär zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich niedrigeren Gewicht-SDS als die Proband*innen in der Kontrollgruppe auf. Die Effektstärke mit $d=0,88$ entspricht einem starken Effekt.

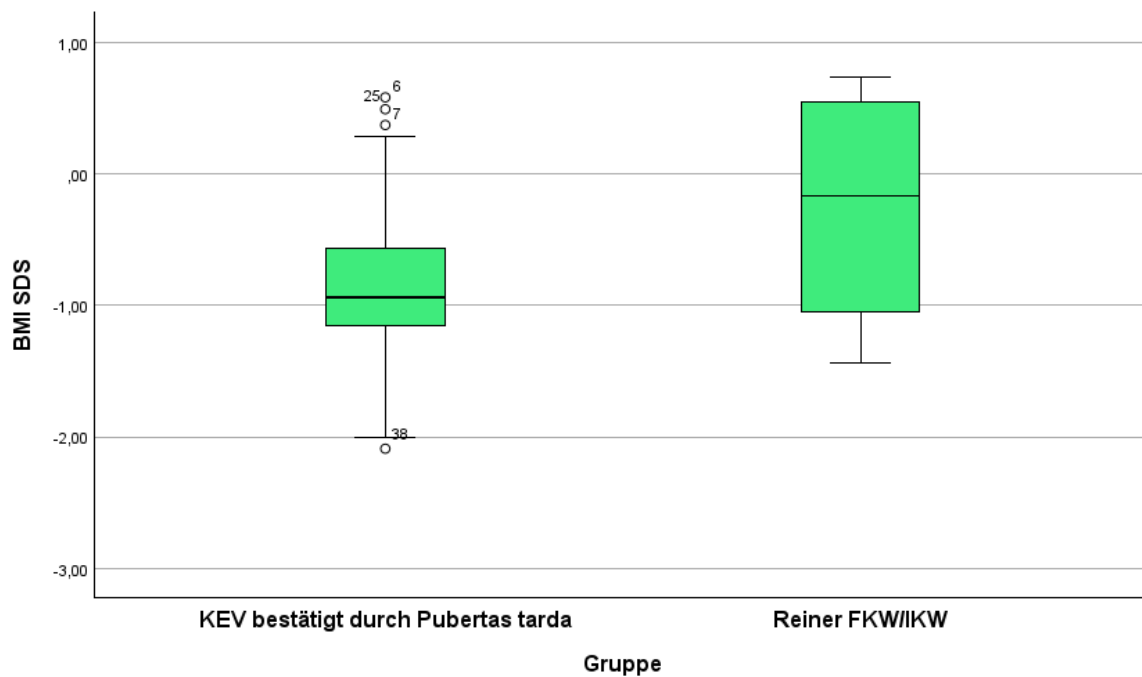


Abb. 25: Verteilungsdiagramm vom BMI-SDS für die „bestätigte KEV“ und den „reinen FKW/IKW“ ohne initialen V.a. KEV. Die y-Achse stellt die Gewicht-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Kreise symbolisieren Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch signifikant

In der Abbildung 25 ist eine viel breitere Streuung der Werte in der Gruppe „reiner FKW/IKW“ ersichtlich. Die Mediane mit -0,94 SDS und -0,17 SDS liegen weit auseinander. Der Unterschied ist im t -Test statistisch signifikant ($p=0,008$) Die Effektstärke mit $d=0,91$ entspricht einem starken Effekt.

3.4.3 „Nicht-bestätigte KEV“ im Vergleich zum „reinen FKW/IKW“

Beim Vergleichen von beiden Gruppen „nicht-bestätigte KEV“ und „reiner FKW bzw. IKW“ ergab der t -Test keine signifikanten Ergebnisse. In der Tabelle 16 werden die statistischen Werte dargestellt.

Tab. 16: Werte aus der statistischen Analyse. Vergleich von „nicht-bestätigter KEV“ und „reinem FKW/IKW“. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$

		nicht-Bestätigte KEV (n=19)	Reiner FKW/IKW (n=12)
Größe SDS	Mittelwert	-2,0	-1,87
	Median	-2,0	-1,67
	Maximum	-1,11	-1,16
	Minimum	-3,14	-3,19
	<i>p</i> -Wert	0,523 ^{ns}	
Gewicht SDS	Mittelwert	-1,70	-1,39
	Median	-1,79	-1,45
	Maximum	-0,43	-0,48
	Minimum	-3,5	-2,33
	<i>p</i> -Wert	0,231 ^{ns}	
BMI SDS	Mittelwert	-0,70	-0,24
	Median	-0,93	-0,17
	Maximum	0,68	0,73
	Minimum	-1,67	-1,28
	<i>p</i> -Wert	0,126 ^{ns}	
Zielgröße SDS	Mittelwert	-1,00	-0,85
	Median	-0,72	-1,02
	Maximum	0,12	0,52
	Minimum	-2,91	1,68
	<i>p</i> -Wert	0,664 ^{ns}	
IGF-I SDS	Mittelwert	-0,90	-0,99
	Median	-0,90	-0,86
	Maximum	1,59	-2,65
	Minimum	-3,44	-0,02
	<i>p</i> -Wert	0,783 ^{ns}	
IGFBP-3 SDS	Mittelwert	0,50	0,60
	Median	0,43	0,76
	Maximum	2,37	1,38
	Minimum	-1,51	-0,62
	<i>p</i> -Wert	0,705 ^{ns}	
Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde	Mittelwert	54,90	61,35
	Median	54,53	58,83
	Maximum	78,89	89,85
	Minimum	32,55	40,65

	<i>p</i> -Wert	0,233 ^{ns}	
Gesamtenergieverbrauch kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	2,15	2,31
	Median	2,07	2,22
	Maximum	2,85	2,85
	Minimum	1,36	1,79
	<i>p</i> -Wert	0,281 ^{ns}	
Energieverbrauch >3MET kal/Stunde	Mittelwert	115,18	126,91
	Median	117,69	118,95
	Maximum	151,99	158,23
	Minimum	63,60	93,05
	<i>p</i> -Wert	0,253 ^{ns}	
Energieverbrauch >3MET kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	4,49	4,72
	Median	4,47	4,76
	Maximum	5,14	5,27
	Minimum	2,92	4,07
	<i>p</i> -Wert	0,192 ^{ns}	
Energieverbrauch <3MET kal/Stunde	Mittelwert	35,96	37,45
	Median	36,88	39,11
	Maximum	48,00	46,00
	Minimum	21,71	27,45
	<i>p</i> -Wert	0,568 ^{ns}	
Energieverbrauch <3MET kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	1,40	1,40
	Median	1,41	1,40
	Maximum	1,51	1,54
	Minimum	1,19	1,26
	<i>p</i> -Wert	0,855 ^{ns}	
Grundumsatz im Schlaf kal/Stunde	Mittelwert	28,88	30,50
	Median	29,25	32,25
	Maximum	38,00	37,3
	Minimum	16,75	24,3
	<i>p</i> -Wert	0,451 ^{ns}	
Grundumsatz im Schlaf kal/Stunde/kg KG	Mittelwert	1,15	1,15
	Median	1,15	1,15
	Maximum	1,20	1,20
	Minimum	1,05	1,10
	<i>p</i> -Wert	0,796 ^{ns}	

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war in erster Linie, den Energieverbrauch bei Kindern mit KEV zu untersuchen. Eine Gruppe von Patient*innen mit der Diagnose „KEV“ wurde dafür mit einer alters- und größengleichen Gruppe mit familiärem/ethnischem bzw. idiopathischem Kleinwuchs verglichen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bereits im präpubertären Alter eine Möglichkeit zur Differenzierung zwischen den beiden Normvarianten zu finden. Analysiert wurden sowohl die anamnestischen Angaben, die Auxologie, das IGF-I/IGFBP-3 sowie der Energieverbrauch beider Gruppen zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose im präpubertären Alter. Die KEV ist mit dem familiären/ethnischen Kleinwuchs die häufigste Ursache für einen Kleinwuchs. Dabei kann die Diagnose „KEV“ aber erst endgültig gestellt werden, wenn diese durch einen verspäteten Pubertätseintritt (Pubertas tarda) gesichert wurde. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde gesehen, dass 33 % der Kinder, bei denen initial die Verdachtsdiagnose „KEV“ gestellt wurde, keinen verspäteten Pubertätsbeginn aufwiesen. Aufgrund dieser hohen Prozentzahl wurde versucht, Differenzierungsmerkmale in der frühen KEV-Diagnostik genauer zu untersuchen. Dafür wurden von dem gleichen Patient*innenkollektiv drei Gruppen – „bestätigte KEV“, „nicht-bestätigte KEV“ und „reiner familiärer/ethnischer bzw. idiopathischer Kleinwuchs“ gebildet und miteinander verglichen.

4.1 Größe und Zielgröße

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Kinder mit KEV nicht von anderen kleinwüchsigen Kindern bzgl. der Körperhöhe. Dieses unterstreicht die fehlende Bedeutung der Körperhöhe als Differenzierungskriterium in der Kleinwuchsdagnostik. Streng genommen ist die Körpergröße in der KEV theoretisch weniger relevant, denn es handelt sich primär um eine verspätete Reifeentwicklung. Über eine Relation von kleinwüchsigen zu normalwüchsigen KEV-Kindern lässt sich aktuell keine Untersuchung in der Literatur finden. Praktisch fallen diese Kinder präpubertär zunächst durch eine kleine Körpergröße auf und werden genau aus diesem Grund ärztlich vorstellig.

Hinsichtlich der Zielgröße wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls kein Unterschied zwischen den KEV- und anderen gesunden kleinwüchsigen Kindern gefunden. Dies widerspricht der Erwartung, nach der die durchschnittliche Zielgröße der Kontrollgruppe niedriger hätte ausfallen müssen, da erwartet werden muss, dass die Eltern von den Kindern mit familiärem Kleinwuchs kleiner sind als die Eltern von den KEV-Kindern. Der in unserer Studie nicht festzustellende Unterschied zwischen der durch die Elterngröße festgelegten Zielgröße, könnte zum einen an einer nicht ausreichend großen Stichprobe liegen, zum anderen an fünf Kindern (10 %), die sowohl eine KEV wie auch einen familiären Kleinwuchs aufwiesen und der KEV-Gruppe zugeordnet waren. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass die Kinder mit KEV von tendenziell kleineren Eltern eher zur Kleinwuchsabklärung vorgestellt werden, wenn sie durch die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit und genetisch bedingte kleinere Körpergröße transient noch kleiner sind oder die Eltern aufgrund des eigenen Kleinwuchses negative Erfahrungen gemacht haben und dies ihren Kindern ersparen wollen. Eine direkte Vergleichsuntersuchung väterlicher und mütterlicher Körpergrößen zwischen den Gruppen wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Bezüglich der elterlichen Größen bei verschiedenen Kleinwuchsformen gibt es kaum Vergleichsuntersuchungen. In seiner Dissertationsarbeit stellte Schrötter (2010) unter anderem fest, dass Väter und Mütter von Patient*innen mit familiärem Kleinwuchs bzw. mit einer Kombination aus KEV und familiärem Kleinwuchs signifikant kleiner sind als Eltern von Kindern mit reiner KEV oder reinem idiopathischen Kleinwuchs.

Die unerwartet hoch ausgefallene durchschnittliche Zielgröße der Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit könnte darüber hinaus auch an sehr unterschiedlichen Körperhöhen in den Elternpaaren liegen, wobei nur ein Elternteil kleinwüchsig war. Dabei darf die Kritik an der Formel nach Tanner zur Endgrößenberechnung nicht außer Acht gelassen werden. Besonders bei Familien mit sehr unterschiedlichen Körpergrößen kann die Berechnung zu Irritationen führen (Bereket et al., 2016). Die Formel von Tanner unterschätzte in verschiedenen Studien die Endgröße (Su et al., 2011; Atluri et al., 2018).

4.2 Gewicht und BMI

In den vorliegenden Untersuchungen zeigten Patient*innen mit KEV im präpubertären Stadium zum Zeitpunkt der Untersuchung einen statistisch signifikanten niedrigeren Gewicht-SDS als die Proband*innen mit einem Kleinwuchs anderer Ursache ohne Pathologien. Dieses Ergebnis stimmt mit der Fachliteratur überein. Der BMI-SDS war zwischen KEV- und Kontrollgruppe nicht statistisch unterschiedlich. Beim Vergleich von Kindern mit einer bestätigten KEV und Kindern, bei denen präpubertär eine Verdachtsdiagnose KEV geäußert worden ist, die aber nicht durch eine tatsächliche Pubertas tarda bestätigt werden konnte, wurde kein signifikanter Unterschied im Gewicht- und BMI-SDS festgestellt. Im Vergleich zu den Kindern mit einem familiären/ethnischen bzw. idiopathischen Kleinwuchs hatten Kinder mit bestätigter KEV jedoch signifikant niedrigeren Gewicht- und BMI-SDS. Die beiden Parameter waren zwischen den Gruppen „nicht-bestätigte V.a. KEV“ und „reiner FKW bzw. IKW“ nicht signifikant unterschiedlich. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Kinder mit KEV und damit auch mit einem retardierten Knochenalter im Vergleich zu den Kindern mit einem nicht-retardierten Knochenalter niedrigen BMI hatten, aber nicht im Vergleich zu den Kindern, die zwar ein retardiertes Knochenalter zeigten, aber keine Pubertas tarda. Hier entsteht der Eindruck, dass der BMI mit dem Knochenalter, aber nicht unbedingt mit der verspäteten Pubertät korreliert. Der fehlende statistisch signifikante Unterschied, der zu erwarten war, zwischen den „nicht-bestätigten V.a. KEV“ und „reiner FKW bzw. IKW“ könnte an deutlich kleineren Gruppengrößen liegen. Dass der BMI-SDS zwischen der initialen KEV- und Kontrollgruppe statistisch nicht unterschiedlich war, liegt am ehesten an der weiten Streuung der Messwerte als Störfaktor bzw. hinsichtlich des Knochenalters inhomogener Kontrollgruppe.

Ein geringer BMI bei KEV-Patient*innen wurde in einigen Arbeiten bereits beschrieben, die Datenlage ist jedoch dünn. Gill et al. (1999) stellten während der Untersuchungen über die Leptin-Serumkonzentration bei präpubertären bis frühpubertären Jungen mit KEV fest, dass diese einen niedrigeren BMI-SDS aufwiesen als die Kontrollgruppe mit regelrechter Pubertät. Der Unterschied war bei präpubertären, aber nicht bei pubertären Jungen zu finden. In späteren Arbeiten von Wudy et al. (2005), Hahn et al. (2006) sowie Galazzi und

Persani (2020) wurde ein reduzierter BMI bei KEV-Patient*innen mehrmals betont, die empirischen Daten fehlen.

In den neuesten Forschungen wird der Zusammenhang zwischen Fettmasse und Pubertätszeitpunkt intensiv diskutiert (Howard und Dunkel, 2019a). Es ist bekannt, dass Mädchen mit einem höheren BMI früher in die Pubertät kommen (Brix et al., 2020; Huang und Roth, 2021; Kulin et al.; 1982) und auch bei Jungen scheint der Pubertätszeitpunkt durch ein höheres Gewicht vorverlegt zu werden (Huang und Roth, 2021). Ob das niedrige Gewicht nun eine Ursache für einen späteren Pubertätszeitpunkt oder ein oft begleitendes evtl. den Pubertätszeitpunkt weiter verzögerndes Phänomen bei KEV darstellt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht endgültig beantwortet werden.

Anhand der Daten aus der vorliegenden Arbeit kann ein niedriges Gewicht bzw. ein niedriger BMI nicht als sicheres Differenzierungskriterium zwischen den Diagnosegruppen mit Kleinwuchs genutzt werden, auch wenn wir einen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem retardierten Knochenalter annehmen, denn auch das retardierte Knochenalter stellt alleine kein sicheres Merkmal einer KEV dar.

4.3 IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentrationen

Beim Vergleich der IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentrationen zwischen den zwei initial gebildeten Diagnosegruppen unterschied sich die KEV-Gruppe in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu Daten anderer Autoren (Bideci et al., 2002; Çamurdan et al., 2006; Şen et al., 2010) nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe. Auch die weiteren drei Gruppen, „bestätigte KEV“, „nicht-bestätigte V.a. KEV“ und „reiner FKW bzw. IKW“ erwiesen sich bzgl. der IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentrationen gleich. Dieses unerwartete Ergebnis wurde am ehesten durch eine weite Streuung der Messwerte für die Fallzahl verursacht. In den Untersuchungen von Bideci et al. (2002) und Şen et al. (2010) konnte eindeutig gezeigt werden, dass bei KEV-Patienten die IGF-I-Serumkonzentration niedriger ausfiel als in der Kontrollgruppe von altersangepassten gesunden Proband*innen. Demgegenüber war die IGFBP-3-Konzentration charakteristischerweise normwertig. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Çamurdan et

al. (2006). Sie verglichen drei Gruppen miteinander und zeigten, dass die IGF-I-Serumkonzentration bei den Kindern mit KEV niedriger war als bei den Kindern mit familiärem/ethnischen Kleinwuchs und bei den altersentsprechenden gesunden Proband*innen. IGFBP-3 fiel hingegen in allen drei Gruppen ähnlich aus. Die Kombination aus einer niedrignormalen IGF-I-Serumkonzentration und einer unauffälligen IGFBP-3-Konzentration wird somit als typisch für KEV beschrieben und gilt als ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung von einem Wachstumshormonmangel (Jaruratanasirikul et al., 2000; Ali et al., 2009; Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 2022), auch wenn es in der vorliegenden Arbeit nicht gelungen war, sie als klares diagnostisches Mittel in der Kleinwuchsabklärung zu definieren.

Durch verschiedene Untersuchungen erscheint es aber wichtig, den IGF-I-Spiegel nicht als einzelnes diagnostisches Mittel zu verwenden (Iwayama et al., 2021). Jaruratanasirikul et al. (2000) betonten die klaren diagnostischen Vorteile der kombinierten Anwendung von IGF-I und IGFBP-3 in der Kleinwuchsdiagnostik, wobei die Spezifität bei alleiniger Beurteilung von IGF-I von 66,7 % auf 77,8 % steigt und die Sensitivität bei 100 % bleibt.

4.4 Unterschiede im Energieverbrauch – postprandiale Thermogenese

Das besondere Interesse galt in der vorliegenden Arbeit in erster Linie dem Energieumsatz bei KEV-Patient*innen. Angenommen wurde, dass es durch einen erhöhten Energieverbrauch zu einem niedrigeren Gewicht mit einer konsekutiv verzögerten körperlichen Entwicklung kommen könnte. Die körperliche Aktivität wurde nach Intensität aufgeteilt und der Energieverbrauch während der unterschiedlichen körperlichen Belastung sowie in verschiedenen Ruhephasen gemessen. Durch eine derartige Differenzierung sollte auch festgestellt werden, ob sich der hypothetisch angenommene erhöhte Energieverbrauch bei KEV-Patient*innen auf den Grundumsatz oder den aktiven Energieumsatz bezog. Es wurden die gemessenen Energiewerte ebenfalls zwischen der KEV- und Kontrollgruppe mit familiärem/ethnischen bzw. idiopathischem Kleinwuchs verglichen. Die zugrundeliegende Hypothese der Arbeit war, dass die Gruppe KEV im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten Energieumsatz aufweisen könnte.

Es zeigte sich, dass der Energieverbrauch in beiden Gruppen bei der Mehrzahl der untersuchten Parameter statistisch nicht unterschiedlich war. Signifikant unterschied sich jedoch der Energieverbrauch bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET) pro Stunde bezogen auf Kilogramm Körpergewicht. Dabei zeigten die Kinder mit KEV durchschnittlich einen höheren Energieverbrauch als die Kontrollgruppe. Bei der Gegenüberstellung der Gruppen „bestätigte KEV“ und „nicht-bestätigte V.a. KEV“ zeigten die bestätigten KEV-Patient*innen ebenfalls einen tendenziell höheren Energieverbrauch bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET) pro Stunde pro kg KG. Wurde die Gruppe „bestätigte KEV“ mit „reiner FKW bzw. IKW“ verglichen, fand sich kein statistisch gesicherter Unterschied im Energieverbrauch bei leichter körperlicher Aktivität, auch wenn sowohl der Median als auch der Mittelwert im höheren Energiebereich für die Gruppe „bestätigte KEV“ lagen. Dies lässt sich am ehesten mit der sehr unterschiedlichen Gruppengröße mit wenig Proband*innen in der Gruppe „reiner FKW bzw. IKW“ erklären. Auch die anderen Energiewerte blieben gleich, genau wie beim Vergleich von beiden Gruppen „nicht-bestätigte V.a. KEV“ und „reiner FKW bzw. IKW“. Somit verbrauchten Proband*innen mit KEV mehr Energie beim langsamen Gehen, ruhigen Spielen sowie bei Beschäftigungen im Sitzen. Im Gesamtenergieverbrauch, im aktiven Energieumsatz bei stärkerer körperlicher Belastung und im Grundumsatz (Schlaf) ergab die statistische Analyse keine statistisch relevanten Unterschiede.

1997 versuchten Wren et al. den Energieverbrauch bei kleinwüchsigen Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren zu erfassen, wobei KEV nicht separat behandelt wurde. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen kleinwüchsigen Kindern und der Kontrollgruppe weder im Gesamtenergieverbrauch noch im Ruheenergieverbrauch. Anfang der 1990er Jahre beschäftigten sich Gregory et al. (1991 und 1992) mit dem Energieumsatz bei KEV-Patient*innen im Rahmen einer Wachstumshormontherapie bzw. Testosterontherapie. Ein direkter Vergleich des Energiehaushaltes zu regelrecht gewachsenen Kindern erfolgte jedoch nicht. Die erste Diskussion über eine gestörte Energiehomöostase bei KEV-Patient*innen führten Han et al. (2006) durch. Sie verglichen in ihrer Arbeit eine Gruppe von 12 Jungen mit KEV in einem Alter zwischen 8 und 17 Jahren mit zwei an die Körpergröße und das Alter angepassten Kontrollgruppen. Die Messungen fanden mittels doppelt markiertem Wasser sowie indirekter Kalorimetrie statt.

Es wurde bei KEV-Kindern ein signifikant höherer Gesamtenergieverbrauch beobachtet, wobei der Ruheenergieverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht, wie auch die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit bestätigen, in allen Gruppen gleichblieb. Aufgrund ihrer Ergebnisse vermuteten Han et al. (2006), dass eine erhöhte Thermogenese während der sportlichen Aktivität zu einem erhöhten Gesamtenergieverbrauch führte. Eine differenzierte Messung des Energieumsatzes bei unterschiedlich starken körperlichen Aktivitäten erfolgte nicht. Somit widerspricht das Ergebnis der vorliegenden Arbeit nicht den Feststellungen von Han et al. (2006), sondern ergänzt diese.

Warum nur bei einer leichten körperlichen Aktivität die KEV-Patient*innen mehr Energie verbrauchten als die gleichaltrigen Proband*innen mit anderen Kleinwuchsformen, bleibt aktuell unklar, schafft aber Raum für weitere Hypothesen. Interessant erscheint an dieser Stelle die postprandiale Thermogenese, die nach Alexy (2012) sowie Steiniger et al. (1982) durchschnittlich 10 % des Gesamtenergieumsatzes umfasst und weder in den Arbeiten von Han et al. noch in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurde. Unter der Annahme, dass bei Kindern mit KEV eine gesteigerte postprandiale Thermogenese vorliegt, erscheint der erhöhte Energieverbrauch bei leichter körperlichen Aktivität logisch, denn die Nahrungsaufnahme und die damit verbundene Steigerung des Energieumsatzes wurde vom Messgerät als eine leichte körperliche Aktivität (< 3 MET) erfasst und dargestellt. Im während des Schlafens gemessenen Grundumsatz müssten die nahrungsmittelinduzierten Energieschwankungen keine bedeutsame Rolle spielen, denn die letzte Mahlzeit lag im Regelfall mehrere Stunden zurück. Aufgrund des geringeren Anteils beeinflusst die postprandiale Thermogenese den Gesamtenergieumsatz wahrscheinlich auch nicht nachweisbar. 2011 führten Han et al. eine Untersuchung über den Effekt einer gesteigerten Kalorienzufuhr bei Kindern mit KEV durch und kamen zu dem Ergebnis, dass das Ungleichgewicht im Energiehaushalt dieser Kinder durch die Gabe von zusätzlichen Nährstoffen nicht ausgleichbar war. Verfolgt man die Annahme von der gesteigerten nahrungsmittelinduzierten Thermogenese bei KEV-Patient*innen weiter, erscheint dieser Befund leicht nachvollziehbar, denn gesteigerte Kalorienzufuhr würde zu einer weiteren Steigerung der postprandialen Thermogenese führen ohne einen Ausgleich des Energieverbrauches.

Mit postprandialer Thermogenese bei Adipositas beschäftigten sich in vergangenen Jahren Steiniger et al. (1982). Sie fanden bei zwei Drittel der adipösen Erwachsenen eine reduzierte postprandiale Thermogenese. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen später Matsumoto et al. (2001). In der Arbeit von Tentolouris et al. (2008) wurde dieses Erkenntnis widerlegt, genauso wie in den Untersuchungen von Tounian et al. (1993). Die zahlreichen Untersuchungen von Maffeis et al. (1992, 1993) stützten die Feststellung von Steiniger et al. (1982) und Matsumoto et al. (2001) bei Kindern. Sie verglichen in der ersten Studie die postprandiale Thermogenese zwischen adipösen präpubertären Kindern mit normalgewichtigen Gleichaltrigen. Die adipösen Kinder zeigten eine signifikant niedrigere thermische Reaktion nach Nahrungsaufnahme als die Kontrollgruppe. Bei einer erneuten Untersuchung der gleichen Proband*innen nach Gewichtsreduktion stieg der Energieumsatz nach der Nahrungsaufnahme signifikant. Nagai et al. (2005) verglichen metabolische Reaktionen nach fett- und kohlenhydratreichen Mahlzeiten separat zwischen präpubertären übergewichtigen und normalgewichtigen Jungen und fanden eine verminderte thermogene Reaktion nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten bei übergewichtigen Jungen, wobei nach fettreicher Mahlzeit kein Unterschied feststellbar war. Der Unterschied fand sich insbesondere deutlich bei neu aufgetretenen übergewichtigen Ernährungszuständen. Somit ist denkbar, dass KEV-Patient*innen, die zum Untergewicht neigen, eine gesteigerte postprandiale Thermogenese aufweisen könnten. Durch gezielte Untersuchungen des nahrungsmittelinduzierten Energieumsatzes bei KEV-Patient*innen, beispielsweise mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie, könnte diese Hypothese überprüft werden. Die postprandiale Thermogenese ist deutlich von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung abhängig, was während der Untersuchungen hier nicht berücksichtigt wurde. Durch eine Verwendung der standardisierten Nahrung könnten die Ergebnisse präzisiert werden.

Die Hypothese über die Zusammenhänge der Pubertätsentwicklung und der Energiebilanz in der KEV wurde in den letzten zwei Jahren immer wieder aufgegriffen. Zahlreiche Studien beweisen die Rolle des Ernährungszustandes als Veranschaulichung der Energiebilanz des Körpers in der Reifeentwicklung. Adipositas assoziiert eindeutig mit einem frühen Pubertätsbeginn (Askgleade et al., 2009; Giglione et al., 2021). Hingegen führt ein Untergewicht bei chronischen organischen Erkrankungen bzw. Anorexia nervosa

zum Ausbleiben oder zur Verzögerung des Pubertätsbeginns (Danziger et al., 1994; Neale et al., 2020). Dies beruhte vor allem auf der Entdeckung bestimmter Gene, die mit der Intensität des Stoffwechsels in Verbindung gebracht wurden. In Säugetiermodellen wurden Veränderungen in hypothalamischen Signalwegen bei einem Energieungleichgewicht gefunden (Howard, 2019b). In der Arbeit von Rodríguez-Vázquez et al. (2021) werden Pubertätsstörungen im Zusammenhang mit metabolischem Ungleichgewicht gebracht. Als entscheidendes Bindeglied zwischen Energiehaushalt und Fortpflanzung wird Kisspeptin, ein Peptidhormon, das Produkt des *KISS1*-Gens, angenommen. Navarro (2020) betont die bedeutende Rolle des Ernährungszustandes sowie der Energiereserven des Organismus zum Einleiten der Pubertät und für eine erfolgreiche Reproduktion. Somit gewinnt der Energiehaushalt in der Entwicklung des Kindes immer mehr an Bedeutung. Ein ausgewogener Energieumsatz scheint für das gesunde Wachstum eines Kindes von großer Bedeutung zu sein.

Ob die Akzelerometrie zur Differenzierung der Kleinwuchsformen im präpubertären Alter praktisch eingesetzt werden kann, lässt sich an dieser Stelle nicht klären. Weitere Untersuchungen mit größeren Patient*innenkollektiven bzw. modernisierten Messgeräten könnten zuverlässigere Ergebnisse liefern.

4.5 Welche Parameter helfen bei der Differenzierung?

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, Parameter zu eruieren, die die Differenzierung der KEV von anderen Kleinwuchsnormvarianten im frühen Stadium erleichtern. Die Resultate zeigen, dass Energieparameter, auxologische Werte sowie die integralen Wachstumsfaktoren (IGF-I und IGF-BP-3) alleine keine sicheren Kenngrößen zur Differenzierung von Kleinwuchsnormvarianten darstellen und nur eine ergänzende Rolle in der praktischen Diagnosestellung spielen können.

Bei der erneuten telefonischen Befragung der Proband*innen bzw. ihrer Eltern im Rahmen dieser Studie ergab sich, dass bei 33 % der Kinder die initiale Verdachtsdiagnose „KEV“ durch den tatsächlich erfolgten Pubertätsverlauf nicht bestätigt wurde. Insbesondere wenn initial nur das Vorliegen eines retardierten Knochenalters ohne positive

Familienanamnese festzustellen war, war der tatsächliche Pubertätsverlauf doch häufiger zeit- und altersgerecht. Aber auch bei jedem fünften (21 %) dieser Fälle, bei denen sowohl die positive Familienanamnese als auch das retardierte Knochenalter als Hauptkriterien für die Verdachtsdiagnose KEV vorlagen, wurde diese durch den tatsächlichen Pubertätsverlauf nicht bestätigt. Dies kann einerseits daran liegen, dass in der vorliegenden Studie der Pubertätsverlauf nur subjektiv (retrospektive Angabe von Eltern/Proband*innen) erfasst wurde – idealerweise hätte der tatsächliche Pubertätsbeginn und -verlauf objektiv, z.B. durch Messung der Hodenvolumenzunahme festgelegt werden müssen, was aber im Studienprotokoll nicht vorgesehen war.

Bei 67 % der Kinder wurde die Verdachtsdiagnose KEV durch die Pubertas tarda bestätigt. Bei 87 % von ihnen wurde sowohl ein retardiertes Knochenalter als auch eine positive Familienanamnese festgestellt. Bei verbliebenen 13 % der Kinder wurde ein retardiertes Knochenalter gefunden, aber die Familienanamnese war aus verschiedenen Gründen nicht eruierbar bzw. nicht genau rememberlich. Somit scheint das gemeinsame Vorliegen von einem retardierten Knochenalter und einer positiven Familienanamnese der wichtigste diagnostische Hinweis zu sein. Dies entspricht der zusammenfassenden Darstellung der charakteristischen Merkmale der KEV in der Arbeit von Galazzi und Persani (2020). Folgende Merkmale sollen zur Diagnose „KEV“ führen:

- langsames Wachstum, daher Kleinwuchs
- verzögertes Knochenalter
- positive Familienanamnese
- verspätete Pubertät

Eine Kombination der anamnestischen, auxologischen, endokrinologischen und röntgenologischen Daten ergibt letztendlich ein kennzeichnendes Bild. Trotzdem ist die klinische Kategorisierung von Normvarianten der Kleinwuchsformen schwer, denn die einzelnen Diagnosegruppen sind nicht klar abgrenzbar und treten nicht selten kombiniert auf. Der Weg zur Diagnosestellung ist gerade bei präpubertären Kindern recht lang. Darüber hinaus bestätigt das Ergebnis dieser Arbeit aber auch, dass im präpubertären Alter die Verdachtsdiagnose „KEV“ vorsichtig zu stellen ist und erst vom tatsächlichen

Pubertätsverlauf bestätigt werden kann, so dass regelmäßige Verlaufskontrollen zur Erfassung des objektiven Pubertätsbeginns sinnvoll sind.

4.6 Einschränkungen der Arbeit

Trotz der Bemühungen, bei der Durchführung der Untersuchungen systematische Fehler und Störfaktoren zu vermeiden, sind die Ergebnisse aus dieser Arbeit nur vorsichtig zu interpretieren.

Bei der Gruppenbildung wurde auf eine gleichmäßige Geschlechts- und Altersverteilung geachtet. Die Unterschiede bezüglich der auxologischen Parameter sowie der Wachstumsfaktoren ließen sich unerwartet statistisch nicht sichern. Bei einer Proband*innenzahl von $n=81$ hätte man in der Regel eine statistische relevante Aussage erwarten können. Möglicherweise war die Anzahl der Proband*innen für eine aussagekräftige Statistik dennoch zu gering. Womöglich beeinflussten die bei der Rekrutierung bzw. der Datenerhebung entstandenen zufälligen Fehler, die sich in Form einer Streuung der Messwerte um den Mittelwert äußerten, die Präzision der Messreihe.

Nicht unbedeutend sind die möglichen Störfaktoren bei der Durchführung der Untersuchungen. Das Messen und Wiegen der Proband*innen erfolgte mit demselben Messgerät und derselben Waage in den Vormittagsstunden, wobei die Proband*innen nüchtern und nur in der Unterwäsche gekleidet waren. Dadurch sollten ungenaue Messdaten vermieden werden. Die Eltern der Patient*innen konnten hingegen nicht alle gemessen werden, da oft nur ein Elternteil anwesend war. Zum Teil wurden sie lediglich nach ihren Körpermaßen befragt, die dokumentiert wurden, so dass die Bestimmung der Zielgröße, die aus den Elterngrößen berechnet wurde, kritisch zu bewerten ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungenaue Angaben zur Einschätzung der familiären Anamnese wie das Menarchealter bei den Müttern bzw. der Pubertätsbeginn bei den Vätern ist ebenfalls wahrscheinlich.

Zur Minimierung der möglichen Verzerrung bei der Bestimmung des Knochenalters wurde die radiologische Untersuchung in der vorliegenden Arbeit bei allen Proband*innen von

demselben Radiologen durchgeführt. Die Studie von King et al. (1994) zeigt, dass die Bestimmung des Knochenalters sehr von den beurteilenden Fachärzt*innen abhängig ist, auch wenn dieselbe Bestimmungsmethode gewählt wird.

Als fehleranfällig erweist sich auch die Energiemessung. Die gewählte Methode der Energiemessung erschien hinsichtlich zahlreicher Erfahrungswerte verlässlich und auch für Kinder geeignet, jedoch zeigten einige Kinder während der Messung nach den Messprotokollen eine gewisse Aufregung und Unruhe. Möglicherweise beeinflusste dies den Energieverbrauch, so wie auch unterschiedliche Umgebungstemperatur, individueller Stress, unterschiedliche Nahrung, die zu sich genommen wurde. In den Untersuchungen von Goran et al. (1998) beeinflussten sogar die Jahreszeit und die ethnische Zugehörigkeit den Gesamtenergieumsatz bei Kindern durch Auswirkung auf den aktiven Energieverbrauch. Im Frühling war der Gesamtenergieumsatz signifikant höher als im Herbst. Ein höherer Ruheenergieumsatz fand sich bei Jungen wie bei Mädchen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Messungen in unterschiedlichen Jahreszeiten (Herbst, Winter, Frühling) durchgeführt. Die Geschlechtsverteilung in den Gruppen war nahezu gleich.

Trotz einiger Misserfolge und Einschränkungen sind die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse insgesamt als sehr zufriedenstellend zu bewerten, vor allem hinsichtlich der Energiemessungen mit dem Aspekt, den Energieverbrauch unter normalen Alltagsbedingungen zu bestimmen.

5. Zusammenfassung

Die KEV ist eine der bedeutenden Diagnosen im kinderärztlichen Alltag. Die Ursachen dieser Wachstumsauffälligkeit werden in den letzten Jahren immer intensiver erforscht. Genauso gewinnt der Energiehaushalt des Körpers in der Entwicklung des Kindes immer mehr an Relevanz. Zunehmend interessanter erscheinen für die Forschungsgruppen die Zusammenhänge zwischen der Pubertätsentwicklung und der Energiebilanz, jedoch ist die Datenlage dazu bisher nicht besonders umfangreich.

Die vorliegende Arbeit untersuchte in erster Linie den Energieverbrauch bei Kindern mit KEV. Bei ihnen wurden ein erhöhter Energieverbrauch und eine daraus resultierende langsame körperliche Entwicklung angenommen. Besonders interessant erschien dabei zu klären, welcher Anteil des Gesamtenergieverbrauchs für den höheren Energieverbrauch verantwortlich ist. Dafür wurde eine Gruppe von Patient*innen mit KEV einer alters- und größengleichen Gruppe mit familiärem/ethnischem bzw. idiopathischem Kleinwuchs gegenübergestellt. Es wurde auch versucht, zu klären, ob die Energiemesswerte eine praktische Bedeutung haben und zu diagnostischen Zwecken benutzt werden können. Im Hinblick auf die diagnostische Differenzierung wurden auxologische Parameter sowie die integralen Wachstumsfaktoren (IGF-I, IGFBP-3) zwischen kleinwüchsigen Kindern infolge einer KEV und anderer, nicht pathologischer Ursachen verglichen. Es wurde ebenfalls versucht, Kriterien zu identifizieren, die am sichersten geeignet sind, um die Diagnose „KEV“ im präpubertären Stadium zu stellen.

In den vorliegenden Untersuchungen verbrauchten KEV-Patient*innen mehr Energie nur bei leichter körperlichen Aktivität (< 3 MET) pro Stunde bezogen auf Kilogramm Körpergewicht im Vergleich zu anderen Kleinwuchsformen ohne Pathologien. Im Gesamtenergieverbrauch, im aktiven Energieumsatz bei stärkerer körperlicher Belastung und im Grundumsatz (Schlaf) ergaben sich keine Unterschiede. Ob die Akzelerometrie zur Differenzierung der Kleinwuchsformen einen praktischen Einsatz findet, könnte idealerweise durch Untersuchungen mit größeren Kollektiven von Patient*innen bzw. modernisierten Messgeräten zuverlässig geklärt werden.

Während der Auswertung der Ergebnisse entstand eine Hypothese über eine gesteigerte postprandiale Thermogenese bei Proband*innen mit KEV. Um diese Hypothese zu überprüfen, wären gezielte Untersuchungen des nahrungsmittelinduzierten Energieumsatzes notwendig.

Die Proband*innen in der KEV-Gruppe waren zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich leichter als die Proband*innen in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Parameter, wie Größe-SDS, BMI-SDS und Zielgröße-SDS sowie IGFI- und IGF-BP-3-Serumkonzentrationen bestand kein Unterschied zwischen den Kindern mit KEV- und anderen Kleinwuchsnormvarianten.

Ferner bestätigten die Ergebnisse dieser Arbeit, dass eine Kategorisierung von Normvarianten der Kleinwuchsformen nicht leicht ist und nur eine Kombination der auxologischen, endokrinologischen und anamnestischen Daten ein kennzeichnendes Bild ergibt. Insbesondere im präpubertären Alter ist die Verdachtsdiagnose „KEV“ vorsichtig zu stellen, da sie letztendlich nur durch den tatsächlichen Pubertätsverlauf bestätigt werden kann.

6. Anhang

Anhang A: Anamnesebogen

Anamnesebogen			
Name: _____	Geb. Datum:	_____	_____, Jahre alt. 
Telefon: _____	Wohnort:	_____	
Klasse _____	Schulleistungen	_____	
Krankheiten: - akut _____ -chronisch _____			
Ernährung: _____			
Charakter: _____			
Schwangerschaft bei der Mutter: _____		Rauchen: _____	
Geburt: _____		Geburtsgewicht: _____	
Sonstige Auffälligkeiten: _____			
WH-Therapie: _____			
Mutter -	Größe: _____	Gewicht: _____	
	Pubertätsentwicklung: - Hauptwachstum _____ (vor oder nach 14. LJ) - Alter bei Auftreten der ersten Regelblutung _____		
Vater -	Größe: _____	Gewicht: _____	
	- Hauptwachstum (vor oder nach 15. LJ) _____		
Geschwister -	Größe	Gewicht	
_____	_____	_____	
_____	_____	_____	
_____	_____	_____	
Erbliche Krankheiten: _____			
Untersuchungen: _____			
Größe: _____	Gewicht: _____	BMI: _____	
Pubertät: _____			
KA: _____			
Bemerkungen: _____			

Anhang B: Protokoll

Name _____



09:00 – 10:00

10:00 – 11:00

11:00 – 12:00

12:00 – 13:00

13:00 – 14:00

14:00 – 15:00

15:00 – 16:00

16:00 – 17:00

17:00 – 18:00

18:00 – 19:00

19:00 – 20:00

20:00 – 21:00

21:00 – 22:00

22:00 – 23:00

23:00 – 6:00

06:00 – 07:00

07:00 - 08:00

08:00 – 09:00

1



Was hat das Kind gegessen?

Morgens

Mittags

Abends

Zwischendurch

2



War es für das Kind ein gewöhnlicher Tag oder hat es sich während der Messung irgendwelche Besonderheiten gezeigt?

3



Wie hat das Kind in der Nacht geschlafen?

Bemerkungen:

Anhang C: Basisprotokoll, generiert von SenseWear®-Professional Software

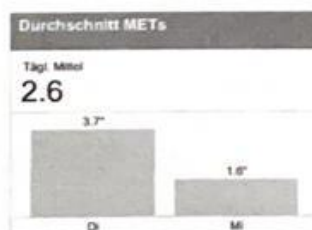
InnerView Protokoll Erstellt am Mi 2. Sep 2009 Seite 1 von 2

enabled by
BODYMEDICA

Arzt/Berater	Krankenhaus/Institut	Praxis/Abteilung
--------------	----------------------	------------------

Name	Alter	Geschlecht	Gewicht	Größe	Händigkeit	Raucher	BMI
	14	männlich	34.9 kg	155 cm	Rechts	Nein	14.53

Start	Stopp	Anzeigedauer	Tragedauer
Di 27 Mai 2008 09:21	Mi 28 Mai 2008 14:30	1 Tag 5 Std 9 Min	1 Tag 5 Std 9 Min (100.0%)



* Unvollständiger Tag. Werte sind für einen 24 Stunden Zeitraum nicht repräsentativ.

Anhang D: Dokumentationsbogen zur Nachkontrolle und Gruppenbildung

Name Geb. Dat Alter beim Telefonkontakt

Letzte Wachstumskontrolle..... im Alter von

Größe cm.....P.....SDS Gewicht kg.....P.....SDS BMI.....kg/m².....P.....SDS

Pubertätsentwicklung, Wachstum

.....

Besonderheiten

Erstkontakt am im Alter von

Größe cm.....P.....SDS Gewicht kg.....P.....SDS

BMI kg/m².....P.....SDS KA

Chronische Erkrankungen, Medikation

Ernährung

Schwangerschaft Geburt

Geburtsgewicht Größe SGA

Mutter:

Größe Gewicht BMI

Pubertätsentwicklung

Vater:

Größe Gewicht BMI

Pubertätsentwicklung

Weitere Verwandte

FKW BE EM

Gruppe

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der Wachstumsmuster bei KEV und FKW (aus Clarc, 2019)	25
Abbildung 2: Wachstumskurven für Mädchen (rosa) und Jungen (blau) (nach Reinken et al., 1980; Brandt, 1986; Reinken und Brandt, 1988; Reinken und van Oost, 1992)	27
Abbildung 3: Perzentilenkurven für Wachstumsgeschwindigkeit für Jungen (blau) und Mädchen (rosa) nach Reinken und van Oost, 1992 (aus Kiess, 1999)	28
Abbildung 4: Verhältnis zwischen Perzentilen und SD (aus Moëll, 1992)	29
Abbildung 5: Röntgenaufnahmen der linken Hand bei einem 3-jährigen (links) und 6-jährigen (rechts) Mädchen zur Bestimmung des Knochenalters (aus Grunewald et al., 2004)	30
Abbildung 6: Pubertätsstadien nach Tanner (aus Kubryk, 2015)	32
Abbildung 7: SenseWear®Pro2-Armband (aus Andre et al., 2006)	36
Abbildung 8: Auswahl der Probanden	41
Abbildung 9: Gruppenbildung	48
Abbildung 10: Verteilungsdiagramm von Größe-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die Größe-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Kreise symbolisieren Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant	53
Abbildung 11: Verteilungsdiagramm von Gewicht-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die Gewicht-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch signifikant	54
Abbildung 12: Verteilung von BMI-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die BMI-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant	55

Abbildung 13: Verteilungsdiagramm von Zielgröße-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die Zielgröße-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert einen Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant 56

Abbildung 14: Verteilungsdiagramm von IGF-I-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die IGF-I-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant 57

Abbildung 15: Verteilungsdiagramm von IGFBP3-SDS für die KEV- und Kontrollgruppe. Die y-Achse stellt die IGFBP3-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant 58

Abbildung 16a-b: Verteilungsdiagramm der Werte des Gesamtenergieverbrauchs pro Stunde (a) und Gesamtenergieverbrauchs pro Stunde pro kg KG (b) für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Kreise symbolisieren Ausreißer. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant 59

Abbildung 17a-b: Verteilung der Werte des Energieverbrauchs bei moderater bis starker körperlichen Aktivität (> 3 MET) für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Kreise symbolisieren Ausreißer, der Stern einen Extremwert. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant 61

Abbildung 18a-b: Verteilung der Werte des Energieverbrauchs bei leichter körperlichen Aktivität (< 3 MET) für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer, die

Sterne Extremwerte. a: Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant; b: Der Unterschied ist statistisch signifikant 63

Abbildung 19a-b: Verteilung der Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 0:00–2:00 für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant 65

Abbildung 20a-b: Verteilung der Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 3:00–5:00 für die KEV- und Kontrollgruppe. Die verschiedenen Normalisierungen in (a) und (b) sind durch die unterschiedlich großen Werte bedingt (Energieverbrauch pro Stunde (a) und Energieverbrauch pro Stunde pro kg KG (b)). Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant 66

Abbildung 21: Darstellung der nachuntersuchten Patienten mit Verdachtsdiagnose KEV, die anhand der typischen Merkmale wie die Kleinwüchsigkeit, das Knochenalter und die Familienanamnese im präpubertären Stadium gestellt wurde 70

Abbildung 22: Prozentuale Anteile von Patient*innen, bei denen nur ein retardiertes Knochenalter, eine positive Familienanamnese oder die beiden Merkmale zusammen vorkommen 71

Abbildung 23: Verteilung der Werte des Energieverbrauchs bei leichter körperlicher Aktivität (< 3 MET) pro kg KG für die „bestätigte KEV“ und „nicht durch Pubertas tarda bestätigte V.a. KEV“. Die y-Achse zeigt die Energiewerte, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, aber mit einem eindeutigen Trend 74

Abbildung 24: Verteilungsdiagramm vom Gewicht-SDS für die „bestätigte KEV“ und den „reinen FKW/IKW“ ohne initialen V.a. KEV. Die y-Achse stellt die Gewicht-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Der Kreis symbolisiert den Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch signifikant 77

Abbildung 25: Verteilungsdiagramm vom BMI-SDS für die „bestätigte KEV“ und den „reinen FKW/IKW“ ohne initialen V.a. KEV. Die y-Achse stellt die Gewicht-SDS-Werte dar, die x-Achse zeigt die Gruppen. Die Kreise symbolisieren Ausreißer. Der Unterschied ist statistisch signifikant

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normalbereich für das zeitliche Auftreten der Pubertätsmerkmale bei Mädchen (modifiziert nach Binder, 2010; Brämwig und Dübbers, 2009)	14
Tabelle 2: Normalbereich für das zeitliche Auftreten der Pubertätsmerkmale bei Jungen (modifiziert nach Binder, 2010; Brämwig und Dübbers, 2008)	14
Tabelle 3: Ursachen des Kleinwuchses im Kindes- und Jugendalter (aus Binder, 2010)	18
Tabelle 4: Genetische Ursachen der selbstlimitierten Pubertät (nach Howard, 2019b)	23
Tabelle 5: Gruppeneinteilung (1)	49
Tabelle 6: Gruppeneinteilung (2)	50
Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney- <i>U</i> -Test für die auxologischen Parameter. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; $*p \leq 0,05$ – signifikant	56
Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney- <i>U</i> -Test für IGF-1-SDS und IGF-BP3-SDS. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$	59
Tabelle 9: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney- <i>U</i> -Test p -Werte für Gesamtenergieverbrauch. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$	60
Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney- <i>U</i> -Test für die Werte des Energieverbrauchs bei der Aktivität > 3 MET. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$	62
Tabelle 11: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney- <i>U</i> -Test für die Werte des Energieverbrauchs bei leichter Aktivität < 3 MET. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; $*p \leq 0,05$ – signifikant	64

Tabelle 12: Zusammenfassende Darstellung der statistischen Werte aus Mann-Whitney-*U*-Test für die Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 0:00–2:00. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$ 66

Tabelle 13: *p*-Werte aus dem Mann-Whitney-*U*-Test für die Werte des Grundumsatzes während des Schlafens 3:00–5:00. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$ 68

Tabelle 14: Werte aus der statistischen Analyse. Vergleich von „bestätigter KEV“ und „nicht-bestätigter KEV“. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; ^{ns*} = Trend 72

Tabelle 15: Werte aus der statistischen Analyse. Vergleich von „bestätigter KEV“ und „reinem FKW/IKW“. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$; * $p \leq 0,05$ – signifikant 75

Tabelle 16: Werte aus der statistischen Analyse. Vergleich von „nicht-bestätigter KEV“ und „reinem FKW/IKW“. ^{ns} = nicht signifikant, $p > 0,05$ 79

9. Literaturverzeichnis

Ainsworth B, Haskell W, Whitt M. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 498-516

Ainsworth B, Haskell W, Hermann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1575-1581

Albers N. Klinische Untersuchung. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin – Heidelberg: Springer, 2010: 48-67

Alexy U. Energiehaushalt. In: Reinehr T, Kersting M, van Teeffelen-Heithoff A, Widhalm K. Hrsg. Pädiatrische Ernährungsmedizin. Grundlagen und praktische Anwendungen. Stuttgart: Schattauer, 2012: 3-7

Andre D, Pelletier R, Farringdon J, Safier S, Talbott W, Stone R, Vyas N, Trimble J, Wolf D, Vishnubhatla S, Boehmke S, Stivoric J, Teller A, 2006: The Development of the SenseWear® armband, a Revolutionary Energy Assessment Device to Assess Physical Activity and Lifestyle. <http://www.bodymedia.com/Professionals/Whitepapers/2006> (Zugriffsdatum: 10.12.2008)

Andreacci JL, Dixon CB, Dubé JJ, McConnell TR. Validation of SenseWear Pro2 Armband to assess energy expenditure during treadmill exercise in children 7–10 years of age. *Journal of Exercise Physiology* 2007; 10: 35-42

Arvidsson D, Slinde F, Larsson S, Hulthen L. Energy cost of physical activities in children: validation of SenseWear Armband. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 2076-2084

Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TIA (2009) Age at Puberty and the Emerging Obesity Epidemic. *PLoS One* 2009; 4: e8450. DOI:10.1371/journal.Pone.0008450

Atluri S, Bharathidasan K, Sarathi, V. Tanner's Target Height Formula Underestimates Final Height in Asian Indians – A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Jul-Aug; 22: 441-444

Banerjee I, Clayton P. The genetic basis for the timing of human puberty. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 831-838

Barroso PS, Jorge AAL, Lerario AM, Montenegro LR, Vasques GA, Amato LLG, Silveira LFG, Mendonca BB, Latronico AC. Clinical and Genetic Characterization of a Constitutional Delay of Growth and Puberty Cohort. *Neuroendocrinology* 2020; 110: 959-966

Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand, Martus P, Grüters A, Krude H. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:107-113

Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423-441

Bereket A, Bugur IS, Guran T, Atay Z, Ekberzade A, Gurbanov Z, Öge E, Tas C, Turan S, Furman A. Reconsideration of mid-parental height calculation. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 167

Bideci A, Cinaz P, Hasanoğlu A, Tümer L. Leptin, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 levels in children with constitutional delay of growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 41-46

Bierich J.R. Constitutional Delay of Growth and Adolescent Development. In: Bercu BB, Hrsg. *Basic and Clinical Aspects of Growth Hormone*. Boston: Springer, 1988: 289-301

Bierich, J.R., Constitutional delay of growth and adolescence. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 573-588

Binder G. Kleinwuchs und Therapie. *Monatschr Kinderheilkd* 2014; 162: 299-308

Binder G. Störungen des Wachstums. In: Hiort O, Danne Th, Wabitsch M, Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin – Heidelberg: Springer, 2010: 262-281

Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg, 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; 6: 1610-1616

Blum WF, Ranke MB. Use of insulin-like growth factor binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. Horm Res 1990; 34: 31-37

Blum WF, Schweizer R. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins. In Ranke MB. Hrsg. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. Basel: Karger, 2003: 166-199

BodyMedia, Inc., 2007: SenseWear body monitoring system. Instructions For Us. <http://www.bodymedia.com> (Zugriffsdatum: 2008). <https://fccid.io/PV8-908901PROD2/User-Manual/Summary-operating-manual-900305> (Zugriffsdatum: 01.10.2019)

Bourguignon JP, Gerard A, Purnelle G, Czajkowski V, Yamanaka C, Lemaitre M, Rigo JM, Moonen G, Franchimont P. Duality of glutamatergic and GABAergic control of pulsatile GnRH secretion by rat hypothalamic explants: II. Reduced NR2C- and GABAA-receptor-mediated inhibition at initiation of sexual maturation. J Neuroendocrinol 1997; 9: 193-199

Brämswig J, Dübbers A. Störungen der Pubertätsentwicklung. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 295-304

Brandt I. Growth Dynamics of Low-Birth-Weight Infants with Emphasis on the Perinatal Period. In: Falkner F, Tanner JM. Hrsg. Human Growth. A Comprehensive Treatise. New York: Plenum Press, 1986. DOI: 10.1007/978-1-4613-2101-9

Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner ET, Arah OA, Olsen J, Henriksen TB, Ramlau-Hansena CH. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. Int J Epidemiol 2020; 49: 834-844

Butenandt O, Bechtold S, Meidert A. Final height in patients with constitutional delay of growth and development from tall statured families. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 165-169

Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 19-25

Calabró MA, Welk GJ, Eisenmann JC. Validation of the SenseWear Pro Armband algorithms in children. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1714-1720

Çamurdan MO, Bideci A, Demirel A, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature Affiliations. *Endocr J* 2006; 53: 479-484

Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, Dwyer AA, Santini S, Sykiotis GP, Chambion C, Meylan J, Marino L, Favre L, Li J, Liu X, Zhang J, Bouloux PM, De Geyter C, De Paepe A, Dhillo WS, Ferrara JM et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eu J Endocrinol* 2018; 178: 377-388

Clark PA. Constitutional Growth Delay. <https://emedicine.medscape.com/article/919677-overview>, updated: 08.01.2019. Zugriffsdatum 10.09.2019

Cohen J, Statistical power analysis. Cambridge University Press, 1992

Cohen J, Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988

Danziger Y, Mukamel M, Zeharia A, Dinari G, Mimouni M. Stunting of growth in anorexia nervosa during the prepubertal and pubertal period. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 581-584

Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, Ruth KS, Whalen S, Sarkar AK, Albrecht E et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet* 2017; 49: 834-841

de Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. Hum Reprod Update 2001; 7: 287-291

Derraik JGB, Miles HL, Chiavaroli V, Hofman PL, Cutfield WS. Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 91: 110-117

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V., 2016: Leitlinie Kleinwuchs. https://www.awmf.org › tx_szleitlinien›174-004I_S1_Kleinwuchs_2017-03 (Zugriffsdatum: 01.09.2019)

Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) e.V., 2011: Pubertas tarda und Hypogonadismus. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-025.html> (Zugriffsdatum: 11.09.2019)

Dorminy CA, Choi L, Akohoue SA, Chen KY, Buchowski MS. Validity of a Multisensor Armband in Estimating 24-h Energy Expenditure in Children. Med Sci Sports Exerc 2008; 40: 699-706

Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Are short normal children at a disadvantage? The Wessex Growth Study. BMJ 1997; 314: 97-100

Drobna Z, Henriksen AD, Wolstenholme JT, Montiel C, Lambeth PS, Shang S, Harris EP, Zhou C, Flaws JA, Adli M, Rissmann EF. Transgenerational effects of bisphenol A on gene expression and DNA methylation of imprinted genes in brain. Endocrinology 2018; 159: 132-144

Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, Juul A. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr 2020; 174(4): e195881. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881

El-Eshmawy MM, Abdel Aal IA, El Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. Reprod Biol Endocrinol 2010; 8: 153

Farooqi IS. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 139-144

Fasse M. Vergleich der verschiedenen Endgrößenprognosen nach Bayley-Pinneau, Tanner-Whitehouse und Roche-Wainer-Thissen mit der tatsächlichen Endgröße bei Jungen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung. Medizinische Fakultät der Universität Münster (1986)

Fleisch-Peters A: Handskelettanalyse und ihre klinische Bedeutung. *J Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie* 1976; 37: 375-385

Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Schätzungen der Effektgröße: aktuelle Verwendung, Berechnungen und Interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012; 141: 2-18

Fung EB. Estimating energy expenditure in critically ill adults and children. *AACN Clin Issues* 2000; 11: 480-497

Gaede-Illig C, Zachariae S, Menzel C, Alfermann D. Körperliche Aktivität erfassen: ein Vergleich von IPAQ-SF und dem SenseWear Pro Armband. *Deutsche Zeitschrift der Sportmedizin* 2014; 6: 154-159

Galazzi E, Persani LG. Differential diagnosis between constitutional delay of growth and puberty, idiopathic growth hormone deficiency and congenital hypogonadotropic hypogonadism: A clinical challenge for the pediatric endocrinologist. *Minerva Endocrinol* 2020; 45: 354-375

Gerharz EW, Rubenwolf P, Gordjani N, Voss LD. Größenwahn? Die psychosozialen Konsequenzen von Kleinwuchs; *Dtsch Arztebl* 2003;100: 925-928

Giglion E, Lapolla R, Cianfarani S, Faienza MF, Fintini D, Weber G, Delvecchio M, Valerio G. Linear growth and puberty in childhood obesity: what is new? *Minerva Pediatr* 2021; 73: 563-571

Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Clayton PE. Constitutional delay in growth and puberty (CDGP) is associated with hypoleptinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 721-726

Gohlke B, Woelfle J. Größenentwicklung und Pubertät bei deutschen Kindern Gibt es noch einen positiven säkularen Trend? Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 377-382

Goran MI, Grower BA, Mazariegos M, Solomons N, Hood V, Johnson R. Influence of sex, seasonality, ethnicity, and geographic location on the components of total energy expenditure in young children: implications for energy requirements. Am J Clin Nutr 1998; 68: 675-682

Gräfe D, 2008: Ped(z) Kinderarzt Rechner. <https://www.pedz.de/de/bmi.html> (Zugriffsdatum: 2010-2020)

Gregory JW, Greene SA, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ. Changes in body composition and energy expenditure after six weeks' growth hormone treatment. Arch Dis Child 1991; 66: 598-602

Gregory JW, Greene SA, Thompson J, Scrimgeour CM, Rennie MJ. Effects of oral testosterone undecanoate on growth, body composition, strength and energy expenditure of adolescent boys. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 207-213

Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist. Stanford: University Press, 1959

Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res 2002; 57: 2-14

Grunewald M, Shramm C, Uder M. Pedbone, 2004: <http://www.idr.med.uni-erlangen.de/orthorad/orthorad/pedbone/pedbone-skelettalter> (Zugriffsdatum: 12.09.2019)

Han JC, Balagopal P, Sweeten S, Darmaun D, Mauras N. Evidence for Hypermetabolism in Boys with Constitutional Delay of Growth and Maturation. Clin Endocrinol 2006; 91: 2081-2086

Han JC, Damaso L, Welch S, Balagopal P, Hossain J, Mauras N. Effects of growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay: a randomized controlled trial. J Pediatr 2011; 158: 427-432

Harrell JS, Mc Murray RG, Baggett CD, Pannell ML, Pearce PF, Bangdiwala SI. Energy costs of physical activities in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 329-336

Hauffa BP. Klinische und laboranalytische Meßwerte. In: Stolecke HF, Hrsg. *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag, 1992: 751-833

Hauffa BP, Hrsg. *Normales Wachstum und Wachstumsstörungen*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2008

Hemmerich WA, 2015: StatistikGuru: Cohen`s d berechnen. <https://statistikguru.de/rechner/cohens-d.html> (Zugriffsdatum: 03.05.2021)

Hermanussen M, Cole J. The calculation of target height reconsidered. *Hormone research* 2003; 59: 180-183

Hesse V, Siafarikas A, Hrsg. *Historische Entwicklungen und aktuelle Aspekte der Auxologie*. Berlin – Wien: Blackwell GmbH, 2003

Hintz RL. Final height prediction in constitutional growth delay. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(6): 1535-1540

Hirschhorn JN, Lettre G. Progress in genome-wide association studies of human height. *Horm Res* 2009; 71: 5-13

Hirth P. *Teutoburger Wald. Bildatlas Nr.204*. DuMont Reise, 2019: 23

Howard SR, Dunkel L. Delayed Puberty - Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. *Endocrine Reviews* 2019; 40: 1285-1317

Howard SR. Genes underlying delayed puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 476: 119-128

Howard SR. Genetic Regulation in Pubertal Delay. *J Mol Endocrinol* 2019b; 63: 37-49

Howard SR. The Genetic Basis of Delayed Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019a; 10: 423. DOI: 10.3389/fendo.2019.00423

Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, Metherell LA, Sternberg MJ, Cabrera CP, Warren HR, Barnes MR, Quinton R, de Roux N, Young J, Guiochon-Mantel A, Wehkalampi K, André V, Gothilf Y, Cariboni A, Dunkel L. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 626-642

Howard SR, Guasti L, Poliandri A, David A, Cabrera CP, Barnes MR, Wehkalampi K, O'Rahilly S, Aiken CE, Coll AP, Ma M, Rimmington D, Yeo GSH, Gunkel L. Contributions of function-altering variants in genes implicated in pubertal timing and body mass for self-limited delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2018a; 103: 649-659

Howard SR, Oleari R, Poliandri A, Chantzara V, Fantin A, Ruiz-Babot G, Metherell LA, Cabrera CP, Barnes MR, Wehkalampi K, Guasti L, Ruhrberg C, Cariboni A, Dunkel L. HS6ST1 insufficiency causes self-limited delayed puberty in contrast with other GnRH deficiency genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018b; 103: 3420-3429

Huang A, Roth CL. The link between obesity and puberty: what is new? *Curr Opin Pediatr* 2021; 33: 449-457

Iwayama H, Kitagawa S, Sada J, Miyamoto R, Hayakawa T, Kuroyanagi Y, Muto T, Kurahashi H, Ohashi W, Takagi J, Okumura A. Insulin-like growth factor-1 level is a poor diagnostic indicator of growth hormone deficiency. *Sci Rep* 2021; 11: 16159

Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Sriplung H. The usefulness of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) for evaluation of children with short stature. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 619-626

Jones V, Bults R, de Wijk R, Widya I, Batista R, Hermens H. Experience with Using the Sensewear BMS Sensor System in the Context of a Health and Wellbeing Application. *Int J Telemed Appl* 2011. DOI: 10.1155/2011/671040

Kahl H, Rosario AS, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2007; 50: 677-685

DOI 10.1007/s00103-007-0229-3

Kiess W. Störungen des Wachstums. In: Kruse K. Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1999: 227-270

King DG, Steventon DM, O'Sullivan MP, Cook AM, Hornsby VP, Jeffersin IG, King PR. Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. Br J Radiol 1994; 67: 848-851

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149: 807-818

Kubryk D. Praxisorientierte Jugendmedizin. Aufgaben und Herausforderungen der J1- und J2-Vorsorgeuntersuchungen. Monatsschr Kinderheilkd 2015; 163(9): 879-887

Kulin HE, Bwibo N, Mutie D, Santner SJ. The effect of chronic childhood malnutrition on pubertal growth and development. Am J Clin Nutr 1982; 36: 527-536

Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. Helv Paediatr Acta 1983a; 38: 211-228

Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. Helv Paediatr Acta 1983b; 38: 229-243

Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 2022: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-002> (Zugriffsdatum: 11.11.2022)

Maffei C, Schutz Y, Pinelli L. Postprandial thermogenesis in obese children before and after weight reduction. Eur J Clin Nutr 1992; 46: 577-583

Maffei C, Schutz Y, Zocante L, Micciolo R, Pinelli L. Meal-induced thermogenesis in lean and obese prepubertal children. Am J Clin Nutr 1993; 57: 481-485

Mancini A, Howard SR, Cabrera CP, Barnes MR, David A, Wehkalampi K, Heger S, Lomniczi A, Guasti L, Ojeda SR, Dunkel L. EAP1 regulation of GnRH promoter activity is important for human pubertal timing. *Hum Mol Genet* 2019; 28: 1357-1368

Mancini A, Magnotto JC, Abreu AP. Genetics of pubertal timing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022; 36:101618. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101618

Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, Piet R, Garcia-Galiano D, Pineda R, Zamora A, Leon S, Sanchez-Garrido MA, Romero-Ruiz A, Dieguez C, Vazquez MJ, Herbison AE, Pinilla L, Tena-Sempere M. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab* 2016; 5: 844-857

Matsumoto T, Miyawaki C, Ue H, Kanda T, Yoshitake Y, Moritani T. Comparison of thermogenic sympathetic response to food intake between obese and non-obese young women. *Obes Res* 2001; 9: 78-85

Mediagnost® - Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika GmbH, 2014. <https://mediagnost.de/endokrinologie/> (Zugegriffsdatum: 13.02.2020)

Mediagnost® - Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika GmbH, 2017: Anleitung SDS-Easy. Version 2.0. <http://www.mediagnost.de> (Zugriffsdatum: 10.03.2020)

Messina A, Langlet F, Chachlaki K, Roa J, Rasika S, Jouy N, Gallet S, Gaytan F, Parkash J, Tena-Sempere M, Giacobini P, Prevot V. A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty. *Nat Neurosci* 2016; 19: 835-844

Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, AllisonDB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the portable HealthWear armband. *Diabetes Care* 2005; 28: 225-227

Milesi MM, Lorenz V, Pacini G, Repetti MR, Demonte LD, Varayoud J, Luque EH. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats. *Arch Toxicol* 2018; 92: 2629-2643

Moëll C, Die Auswertung von Wachstums-Kurven. Erlangen: Kabi Pharmacia GmbH, 1992: 2

Molinari E, Sartoni A, Ceccarelli A, Marchi S. Psychological and emotional development, intellectual capabilities, and body image in short normal children. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 321-328

Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33: 346-359

Müller MJ, Bosy-Westphal A, Dilba B, Bader N, Korth O. Energieverbrauch und Energiebedarf gesunder Menschen. *Aktuel Ernährungsmed* 2006; 31: 98-109

Müller MJ, Selberg O, Süttmann U, Weimann A, Kruse ER. Schätzung und Messung des Energieverbrauchs: Methoden und Stellenwert in der klinischen Diagnostik. *Intensivmed Notfallmed* 1992; 29: 411-426

Müller MJ, Wang ZM, Heymsfield SB, Schautz B, Bosy-Westphal A. Advances in the understanding of specific metabolic rates of major organs and tissues in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 501-508

Muñoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and Pubertal Disorders. *Endocr Dev* 2016; 29:153-173

Murgatroyd PR, Shetty PS, Prentice AM. Techniques for the measurement of human energy expenditure: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 549-568

Murray PG, Read A, Banerjee I, Whatmore AJ, Pritchard LE, Davies RA, Brennand J, White A, Ross RJ, Clayton PE. Reduced appetite and body mass index with delayed puberty in a mother and son: association with a rare novel sequence variant in the leptin gene. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 521-527

Nagai N, Sakane N, Hamada T, Kimura T, Moritani T. The effect of a high-carbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. *Metabolism* 2005; 54: 430-438

Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin - the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol*, 2020; 16: 407-420

Nitsche EM. Das (zu) kleine oder (zu) große Kind: Abklärung von Wachstumsstörungen. Pädiatrie up2date 2019; 14: 227-260

Neale J, Pais SMA, Nicholls D, Chapman S, Hudson LD. What Are the Effects of Restrictive Eating Disorders on Growth and Puberty and Are Effects Permanent? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Adolesc Health 2020; 66: 144-156

Nunziata A, Funcke JB, Borck G, von Schnurbein J, Brandt S, Lennerz B, Moepps B, Gierschik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. Functional and phenotypic characteristics of human leptin receptor mutations. J Endocr Soc 2018; 3: 27-41

Oehme NHB, Roelants M, Bruserud IS, Madsen A, Bjerknes R, Rosendahl K, Juliusson PB. Low BMI, but not high BMI, influences the timing of puberty in boys. Andrology 2021; 9: 837-845

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med 2012; 366: 443-453

Papadimitriou A, Marakaki C, Papadimitriou DT. Growth variations with opposite clinical outcomes and the emerging role of IGF-1. Trends Endocrinol Metab 2022; 33: 359-370

Pfäffle P, Welches sind die richtigen Wachstumskurven? Kinder- und Jugendmedizin 2016; 16: 278-287

Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. Front Neuroendocrinol 2015; 38: 73-88

Poyrazoğlu S, Günöz H, Darendeliler F, saka N, Bundak R, Baş F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. Jpediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 171-179

Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl 1989; 52: 1-125

Prader A. Normal growth and disorders of growth in children and adolescents. *Klin Wochenschr* 1981; 59: 977-984

Ranke MB. Wachstumsstörungen. In: Koletzko B, Hrsg. von Harnack *Kinderheilkunde*. Berlin – Heidelberg: Springer, 2000: 15-26

Ratra DV, Elias CF. Chemical identity of hypothalamic neurons engaged by leptin in reproductive control. *J Chem Neuroanat*; 2014; 61-62:233-238

Reinken L, Brandt I. Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn – Dortmund. *Klin Padiatr* 1988; 200: 451-456

Reinken L, van Oost G. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. *Klin Padiatr* 1992; 204: 129-133

Reinken L, Stolley H, Droese W. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder* II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1,5 bis 16 Jahren. *Klin Padiatr* 1980; 192: 25-33

Regber L, 2020: Statistische Beratung. <http://lindaregber.com/effekt-berechnen-interpretieren/> (Zugriffsdatum: 12.10.2021)

Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics* 1975; 56: 1027-1033

Rodríguez-Vázquez E, Castellano JM, Tena-Sempere M. Chapter 8 - Effects of Nutrition on Pubertal Timing at the Neuroendocrine and Cellular Levels. *Cellular Endocrinology in Health and Disease* 2021; 183-202

Rohani F, Alai MR, Moradi S, Amirkhasani D. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay in growth and puberty. *Endocr Connect* 2018; 7: 456-459

Rosenbloom AL. Physiology of Growth. *Ann Nestlé*, 2007; 65: 97-108

Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med* 2003; 349: 2184-2186

Routen AC, Edwards MG, Upto Dn, Peters DM. The impact of school-day variation in weight and height on National Child Measurement Programme body mass index-determined weight category in Year 6 children. *Child Care Health Dev* 2011; 37: 360-367

Rozé C, Doyen C, Le Heuzey MF, Armoogum P, Mouren MC, Léger J. Predictors of late menarche and adult height in children with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 462-467

Samitz G, Mensink GBM. Hrsg. Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie: evidenzbasierter Leitfaden für Klinik und Praxis. München: Marseille Verl, 2002

Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24: 143-152

Schröter FA. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und Familiärer und Idiopathischer Kleinwuchs auf dem Prüfstand - Unterscheidbare Klinische Diagnosen oder Existenz eines Kontinuums? Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg (2010)

Schwarz J, 2020: Datenanalyse mit SPSS. https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html (Zugriffsdatum: 01.10.2020)

Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1613-1620

Şen TA, Şimşek DG, Darcan Ş, Çoker M. Ghrelin Levels in Children with Constitutional Delay of Growth and Puberty. *Jclin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 117-121

Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Koskenvuo M. Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women. *Am J Publ Health* 2000; 90: 627-630

Sinnecker GHG. Störungen der Keimdrüsen und der sexuellen Entwicklung. In: Kruse K. Hrsg. Pädiatrische Endokrinologie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1999: 167-226

Skuse D, Gilmour J, Tian CS, Hindmarsh P: Psychosocial assessment of children with short stature: a preliminary report. *Acta Paediatr Scand* 1994; 406: 11-16

Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction* 2006; 131: 623-630

Solans CV, Lifshitz F. Body weight progression and nutritional status of patients with familial short stature with and without constitutional delay in growth. *Am J Dis Child* 1992; 146: 296-302

Soliman AT, de Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 698-705

Sperlich M, Butenandt O, Schwarz HP, Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 627-632

Steiniger J, Karst H, Noack R, Steglich HD. Reduzierte nahrungsinduzierte Thermogenese bei Adipositas. *Die Nahrung* 1982; 26: 23-26

Stolecke HF. Physiologie des Längenwachstums. In: Stolecke HF, Hrsg. *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag, 1992

Strickland AL, Shearin RB. Diurnal height variation in children. *J Pediatr* 1972; 80: 1023-1025

Su PH, Wang SL, Chen JY. Gender differences of final height contributed by parents' height among healthy individuals. *Pediatr Neonatol* 2011; 52:183-189

Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child* 1983; 58: 767-776

Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 411-445

Tentolouris N, Pavlatos S, Kokkinos A, Perrea D, Pagoni S, Katsilambros N. Diet-induced thermogenesis and substrate oxidation are not different between lean and obese women

after two different isocaloric meals, one rich in protein and one rich in fat. *Metabolism* 2008; 57: 313-320

Tomova A, Robeva R, Kumanov P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28: 859-865

Toro CA, Wright H, Aylwin CF, Ojeda SR, Lomniczi A. Trithorax dependent changes in chromatin landscape at enhancer and promoter regions drive female puberty. *Nat Commun* 2018;9: 57

Torun B. Energy cost of various physical activities in healthy children. In: Schurch B, Scrimshaw NS, eds. *Activity, Energy Expenditure and Energy Requirements of Infants and Children*. Lausanne: International Dietary Energy Consultancy Group 1990: 139-183

Tounian P, Girardet JP, Carlier L, Frelut ML, Veinberg F, Fontaine JL. Resting energy expenditure and food-induced thermogenesis in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 451-457

Tudor-Locke C, Myers AM. Methodological considerations for researchers and practitioners using pedometers to measure physical (ambulatory) activity. *Res Q Exerc Sport* 2001; 72: 1-12

Wadsworth DD, Howard T, Hallam JS, Blunt G. Validation Study Of A Continuous Body-monitoring Device: Assessing Energy Expenditure At Rest And During Exercise. *Med Scie Sports Exerc* 2005; 37: 24

Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-values: Context, Process, and Purpose. *Amer Statist* 2016; 70: 129-133

Wehlkamp K, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 723-728

Wehlkamp K, Vangonen K, Laine T, Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res* 2007; 68: 99-111

Wilkins L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield, IL: C C Thomas, 1950

Winter S, Ousidhoum A, McElreavey K, Brauner R. Constitutional delay of puberty: presentation and inheritance pattern in 48 familial cases. *BMC Pediatr* 2016; 16: 37

Wren RE, Blume H, Mazariegos M, Solomons N, Alvarez JO, Goran MI. Body composition, resting metabolic rate, and energy requirements of shortand normal-stature, low-income Guatemalan children. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 406-412

Wudy SA, Hagemann S, Dempfle A, Ringler G, Blum WF, Berthold LD, Alzen G, Gortner L, Hebebrand J. Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index. *Pediatrics* 2005; 116: 52-57

Zadik Z, Sinai T, Zung A, Reifen R. Vitamin A and iron supplementation is as efficient as hormonal therapy in constitutionally delayed children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 682-687

Zhu J, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. *Pediatrics* 2017; 139: 2016-3177

Zhu J, Choa RE, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, Hirschhorn JN, Seminara SB, Chan YM. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 646-654

10. Danksagung

An erster Stelle gilt mein ganz besonderer Dank meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Bettina Gohlke. Ich danke ihr vor allem für ihre ermutigenden und motivierenden Worte, die mich bestärkten und durch schwierige Arbeitsphasen brachten. Sie begleitete mich stets verständnisvoll und geduldig auf dem langen Weg zu meiner Dissertation. Ihre fachliche Unterstützung eröffnete mir immer wieder Türen zu neuen Erkenntnissen.

Sehr dankbar bin ich dem ganzen Team der ehemaligen Poliklinik der Kinderklinik Universität Bonn, das mich im praktischen Teil meiner Arbeit so tatkräftig wie hilfreich unterstützte.

Mein großes Dankeschön gilt Paskal Martin für seinen freundschaftlichen Einsatz und seine Zeit zum Korrekturlesen. Sehr dankbar bin ich zudem meinem guten Freund Manush Kumar für das Interesse für mein Thema und das Gegenlesen.

Selbstverständlich danke ich meinen kleinen Proband*innen und ihren Familien für ihre Zeit und Mühe, ohne sie wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Ehemann Christoph und meinen beiden wunderbaren Kindern Konstantin und Elisabeth für ihre grenzenlose Geduld während der langwierigen Arbeit an meiner Dissertation. Mein herzlicher Dank gilt auch meiner Schwester Nino, die mir die Arbeit bis zuletzt mit wertvollen Tipps erleichterte. Nicht weniger dankbar bin ich meinen Eltern für ihre Liebe, Unterstützung und ihr Vertrauen in mein neues Leben in einem fremden Land. Dieser Rückhalt hat als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen.