

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

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

**Bestimmung des Neugeborenen GH-Schwellenwertes
für die Diagnose des schweren angeborenen
Wachstumshormonmangels**

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

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

vorgelegt von

Rieflin, Nora Franziska

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. L. Springer

Tag der Disputation: 19.04.2023

1. Inhalt

1	Einführung.....	7
1.1	Aufbau und Funktion der Hypophyse.....	7
1.1.1	Das Wachstumshormon.....	7
1.2	Was ist GH-Mangel?	9
1.3	GH-Mangel beim Kind	10
1.3.1	Ätiologie.....	10
1.3.2	Häufigkeit.....	10
1.3.3	Symptome des GH-Mangels.....	11
1.3.4	Diagnostik	11
1.3.5	Therapie	12
1.4	GH-Mangel beim Neugeborenen.....	12
1.4.1	Ätiologie.....	12
1.4.2	Häufigkeit.....	15
1.4.3	Klinik.....	15
1.4.4	Schwierigkeiten in der Diagnostik.....	16
1.4.5	Therapie	17
1.5	Die Schwierigkeiten bei der Messung von GH.....	18
1.5.1	Schwächen der IGF-1-Messung.....	18
1.5.2	Messung von Wachstumshormon aus Neugeborenen-Screeningkarten	19
1.6	Ziel der Studie	20
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Messung des Wachstumshormons aus der Neugeborenen-Screeningkarte.....	22

2.2	Erfassung der Patientendaten.....	23
2.3	Anpassung des GH-Werts an das Alter der Screeningkarte	25
2.4	Statistik.....	26
2.5	Einwilligung	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Neugeborene mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel 29	
3.2	Neugeborene ohne schweren angeborenen Wachstumshormonmangel 31	
3.3	IGF-1-Konzentration.....	32
3.4	Cut-off-Wert für GH in Screeningkarte.....	32
3.5	Explorative Analyse	35
3.5.1	Klinische Symptome	35
3.5.2	MRT-Auffälligkeiten.....	40
3.5.3	Laborbefunde	48
4	Diskussion.....	55
5	Zusammenfassung	61
	Tabellenverzeichnis	63
	Abbildungsverzeichnis.....	63
6	Literaturverzeichnis.....	65
7	Anhang	70
8	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	73
9	Veröffentlichungen	74
10	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

µg/l	Mikrogramm pro Liter
µl	Mikroliter
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
fT4	Freies Thyroxin
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon
GHD	Growth Hormone Deficiency, Wachstumshormonmangel
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
IGF-1	Insulin-like Growth Factor - 1
IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein - 3
kDa	Kilodalton
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
rhGH	Recombinant humane growth hormone, rekombinantes menschliches Wachstumshormon
ROC	Receiver Operating Characteristics
rpm	revolutions per minute, Umdrehungen pro Minute
SDS	Standard Deviation Score
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

1 Einführung

1.1 Aufbau und Funktion der Hypophyse

Die Hypophyse ist eine endokrine Drüse und liegt in der Sella turcica an der Schädelbasis. Sie besteht aus der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) und der Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen). Der Hypophysenvorderlappen ist aus fünf unterschiedlichen Zelltypen zusammengesetzt, welche jeweils unterschiedliche Hormone produzieren. Stimuliert durch die übergeordneten Releasing Hormone des Hypothalamus werden hier TSH für den Schilddrüsenstoffwechsel, ACTH für die Regulation der Nebennierenrinde, Prolaktin zur Stimulation der weiblichen Laktation, FSH und LH zur Regulation der Geschlechtshormone und GH produziert. Die ACTH-produzierenden Zellen des Vorderlappen produzieren aus Arc-Proopiomelanocortin ACTH, MSH und Beta-Endorphin (Harno et al. (2018)). Die Neurohypophyse besteht aus Neuronenendigungen hypothalamischer Zellen und setzt das dort produzierte Oxytocin sowie ADH in den Blutkreislauf frei.

1.1.1 *Das Wachstumshormon*

Das Wachstumshormon ist ein Peptidhormon aus 191 Aminosäuren und wird von azidophilen, somatotropen Zellen der Adenohypophyse produziert. Es fördert die Sekretion von IGF-1 in der Leber, welches in vielfältiger Weise das Zellwachstum fördert. IGF-1 fördert Wachstum und Differenzierung von Gewebe, steigert den Muskelaufbau und die Knochendichte und ist an der Regulation des Blutzuckerspiegels beteiligt (Halmos and Suba, 2019). Des Weiteren beeinflusst GH auch direkt die Körperzusammensetzung und den Glukosemetabolismus (Hong et al., 2016). Während GH durch Förderung der Lipolyse und hemmende Einflüsse auf den Insulin-Signalweg den Blutzuckerspiegel erhöht, senkt IGF-1 den Blutzuckerspiegel durch Insulin-agonistische Wirkung (Olarescu et al., 2000).

Der Aufbau der Skelettmuskulatur wird durch GH gefördert (Chikani and Ho, 2014), diese Entdeckung führte zum Missbrauch von GH als Dopingmittel.

Das Knochenwachstum wird direkt durch Bindung an GH-Rezeptoren der Chondrozyten in den Epiphysenfugen gefördert (Camacho-Hübner, 2000). Durch einen Einfluss von GH auf den Vitamin D-Spiegel wird gleichzeitig die Bereitstellung der Substrate für den Knochenaufbau unterstützt (Esposito et al., 2019).

Auch das Immunsystem wird von GH beeinflusst. Die Proliferation von B- und T-Zellen sowie die Bildung von Antikörpern und die Produktion von Zytokinen können durch GH stimuliert werden (Hattori, 2009). Während im Tiermodell ein GH-Mangel schwere Immundefekte zur Folge haben kann, wurde dies beim Menschen bisher nicht beobachtet, möglicherweise durch kompensatorisch lokal im Immunsystem produziertes GH (Meazza et al., 2004).

Die Freisetzung von Wachstumshormon wird durch GHRH aus dem Hypothalamus stimuliert. Eine Steigerung der Sekretion wird im Schlaf, bei körperlicher Belastung, Aufnahme von Proteinen und bei Hypoglykämie erreicht (Siebert and Rao, 2018).

GH selbst hemmt die Freisetzung ebenso wie IGF-1 und Somatostatin, dessen Sekretion durch GH und IGF-1 gesteigert wird (Hong et al., 2016). In einer Stoffwechsellage mit einem Überschuss an Substraten bei Hyperglykämie, erhöhtem Vorkommen von freien Fettsäuren oder unter Glukokortikoiden wird die Ausschüttung von GH gehemmt (Siebert and Rao, 2018).

Das in der Hypophyse, im Hypothalamus und im Magen produzierte Ghrelin fördert die Freisetzung von GH sowohl direkt als auch über die Stimulation von GHRH (Kato et al., 2002), hat für die Regulation aber eine nachgestellte Bedeutung.

Die Sekretion von GH unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, welcher unter anderem abhängig von Alter und Geschlecht ist. Die stärkste Sekretion findet in

der Regel in den frühen Schlafphasen statt (Van Cauter and Plat, 1996). Die Frequenz und Amplitude der Sekretion ist altersabhängig. In den ersten Lebensstagen besteht ein physiologischer Hypersomatotropismus mit auffallend hohen GH-Plasmaspiegeln (Sizonenko et al., 2001, Ogilvy-Stuart, 2003).

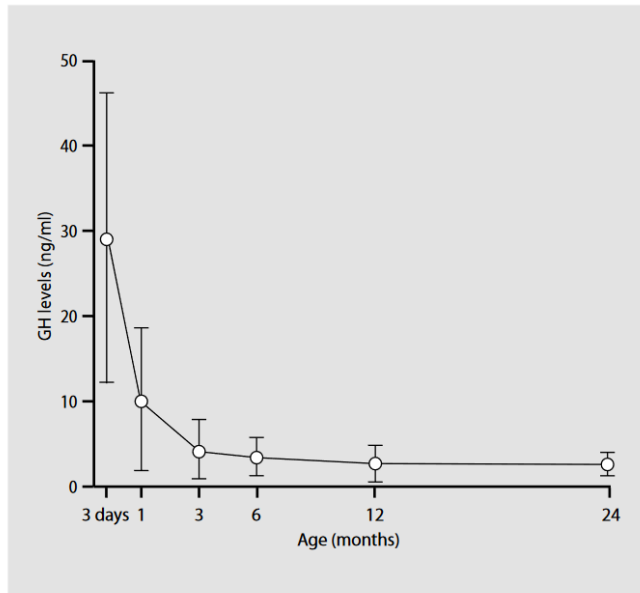


Abbildung 1-1: GH-Abnahme im Serum in den ersten beiden Lebensjahren (Ogilvy-Stuart, 2003).

1.2 Was ist GH-Mangel?

Der GH-Mangel umfasst eine mangelnde Sekretion des Wachstumshormons.

Das Wachstumshormon hat vielfältige Funktionen (Hong et al., 2016), wozu nicht nur die Förderung des Längenwachstums zählen, sondern auch die Modulation des Glukosestoffwechsels.

Dies wird deutlich bei einem Mangel oder vollständigem Fehlen des Wachstumshormons. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen einem Mangel, der bereits wenige Tage nach Geburt symptomatisch wird und auch als schwerer angeborener Wachstumshormonmangel oder severe GHD bezeichnet wird, und

einem Wachstumshormonmangel, der erst später Symptome verursacht. Ein Wachstumshormonmangel kann isoliert auftreten oder in Kombination mit weiteren Hypophysenhormonmängeln (Sizonenko et al. (2001)

1.3 GH-Mangel beim Kind

1.3.1 Ätiologie

Es wird unterschieden zwischen einem angeborenen Wachstumshormonmangel, einem erworbenen und einem idiopathischen.

Der erworbene Wachstumshormonmangel wird am häufigsten durch einen Tumor verursacht, hierbei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um ein Kraniopharyngeom; auch Optikusgliome, Dysgerminome, Hamartome, Adenome und Supraselläre Arachnoidalzysten kommen in Betracht. Auch bei initial nicht bestehender Endokrinopathie bei onkologischen Patienten besteht ein signifikantes Risiko als Therapiefolge eine Endokrinopathie wie einen Wachstumshormonmangel zu entwickeln (Shalitin et al., 2011)

Weitere Ursachen können ein Trauma sein, das beispielsweise im Rahmen der Geburt entsteht. Auch eine infiltrierende Erkrankung wie eine Histiozytose oder Sarkoidose, eine Infektion speziell der Hypophyse oder im Rahmen einer Enzephalitis kommen ursächlich in Frage. Gefäß-Malformationen können ebenfalls einen erworbenen GH-Mangel verursachen.(Sizonenko et al., 2001)

1.3.2 Häufigkeit

Im Kindesalter wird die Prävalenz für Wachstumshormonmangel bei 1:4000 – 1:20.000 geschätzt (Murray et al., 2016, Wagner et al., 2014).

1.3.3 *Symptome des GH-Mangels*

Kinder mit GH-Mangel fallen neben vermindertem Wachstum mit Symptomen auf, die lokal durch die Ursache wie beispielsweise den Tumor ausgelöst werden. Durch eine Kompression des Nervus opticus, der in seinem Verlauf mit dem Chiasma opticum knapp oberhalb der Hypophyse verläuft, können Einschränkungen des Sichtfelds verursacht werden. Bei Schädigung des Hypothalamus oder der Axone zur Neurohypophyse entsteht durch mangelnde Sekretion des Antidiuretischen Hormons ein Diabetes insipidus mit massiver Polyurie. Ein intrakraniell wachsender Tumor kann je nach Lokalisation und Größe die verschiedensten neurologischen Symptome verursachen bis hin zum Hirndruck, welcher sich meist durch Übelkeit und Kopfschmerzen äußert (Sizonenko et al., 2001).

1.3.4 *Diagnostik*

Die Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter bietet mehr Möglichkeiten als im Neugeborenenalter und ist dennoch schwierig. Ein Verdacht auf Wachstumshormonmangel besteht bei perzentilenflüchtigem Wachstum beziehungsweise Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile. Vor weiterführender GH-Diagnostik sollte geprüft werden, ob sich das auffällige Wachstum durch eine metabolische, ossäre, syndromale oder chromosomale, andere endokrine, organische oder psychosoziale Ursache erklären lässt .

Bei weiter bestehendem Verdacht wird zuerst eine Messung von IGF-1 und IGFBP-3 in Serum oder Plasma empfohlen. Hierbei sind diverse Einflussfaktoren zu bedenken, wie beispielsweise Alter, Pubertätsstadium und Body mass index (Clemmons, 2011).

Bei mit einem GH-Mangel vereinbaren Ergebnissen sind im nächsten Schritt Hormonstimulationstests indiziert. Bei diesem diagnostischen Instrument besteht bei jüngeren Kindern unter vier Jahren sowie beim Einsatz von Insulin und Glukagon ein hohes Hypoglykämie-Risiko. Als weitere Testsubstanzen stehen Arginin und Clonidin zur Verfügung. (AWMF, 2014)

1.3.5 Therapie

Die Therapie des Wachstumshormonmangels besteht falls möglich in der Therapie der Grunderkrankung wie beispielsweise der Resektion des Tumors. Außerdem ist eine mindestens passagere, häufig auch dauerhafte Substitution von rhGH mindestens bis zum Erreichen der Erwachsenengröße notwendig.

Die Substitutionstherapie erfolgt durch tägliche subkutane Injektionen am Abend. Tägliche subkutane Injektionen stellen eine relevante Belastung für die betroffenen Kinder und ihre Sorgeberechtigten dar (Brod et al., 2017). Der Applikationsintervall ist demnach insbesondere im pädiatrischen Patientenkontext von hoher Bedeutung durch die Belastung durch subkutane Injektionen und die potenziell folgende Verschlechterung der Compliance.

Sävendahl et al zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie, dass ein einmal wöchentlich subkutan appliziertes Präparat vergleichbare Ergebnisse und Nebenwirkungen hat wie die herkömmlichen, einmal täglich zu applizierenden Präparate (Sävendahl et al., 2020).

1.4 GH-Mangel beim Neugeborenen

1.4.1 Ätiologie

Die Ätiopathogenese des Wachstumshormonmangels beim Neugeborenen bleibt häufig ungeklärt. Intrauterin kommt es zu einer Störung der Entwicklung und Funktion der Hypophyse. Daraus folgt meist nicht nur eine verminderte GH-Sekretion, sondern auch ein Mangel anderer hypophysärer Hormone.

In einem Teil der Betroffenen können mittlerweile genetische Veränderungen als Ursache festgestellt werden. Eine genetische Screeningstudie an 917 pädiatrischen Patienten mit GHD zeigte bei 10% einen Mutationsnachweis. In absteigender Häufigkeit konnten hierbei in den Genen *PROP1*, *GH1*, *GHRHR*, *LHX3*, *HESX1*, *POU1F1*, *SOX3* und *GLI2* Mutationen nachgewiesen werden (Blum et al., 2018). Auch Veränderungen in den Genen *OTX2*, *LHX4*, *SOX2*,

sowie in *TGIF1* und *SHH* konnten mit angeborenem Wachstumshormonmangel assoziiert werden (Alatzoglou and Dattani, 2009, Stieg et al., 2017). Hierbei ist zu betonen, dass eine Veränderung der genannten Gene nicht zwangsläufig zu einem Mangel an GH oder anderen hypophysären Hormonen führt.

Während das GH1-Gen für Wachstumshormon codiert, beeinflussen *PROP1* und *POU1F1* die Entwicklung von hypophysären Zellen zu somatotropen, GH-produzierenden Zellen.

Das *PROP1*-Protein fungiert als Auslöser für die Veränderung der hypophysären Stammzellen von einem epithelialen zu einem mesenchymalen Gewebe. Diese Entwicklung ist notwendig für die Migration und weitere Differenzierung der hypophysären Vorläuferzellen. Dazu bindet *PROP1* unter anderem am *Zeb2*-Gen, wodurch der Transitionsprozess ausgelöst wird (Perez Millan et al., 2016).

POU1F1 codiert für einen Transkriptionsfaktor, der für die Differenzierung der hypophysären Vorläuferzellen in somatotrope, lactotrope und thyreotrope Zellen notwendig ist (Herman et al., 2012)

GHRHR codiert für den Rezeptor an den hypophysären Zellen für GHRH, bei Andocken von im Hypothalamus freigesetztem GHRH wird in Vesikeln gespeichertes GH aus den somatotropen Zellen freigesetzt (Martari and Salvatori, 2009).

Die Genprodukte von *LHX3* und *LHX 4* haben Einfluss auf die Lokomotion von Motoneuronen und Interneuronen, sowohl bei der Entwicklung der Rathke-Tasche als Vorläufer der Hypophyse als auch bei der Entstehung des Rückenmarks (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 600577, Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 602146).

HESX1 zählt zu den Homeobox-Genen, welche in der embryonalen Entwicklung die Lokalisation und Differenzierung der verschiedenen Gewebe beeinflussen, und reguliert hierbei auch den Bereich der späteren Hypophyse. Mutationen im *HESX1*-Gen konnten bei Patienten mit septo-optischer Dysplasie,

Panhypopituitarismus, Ektopie der Neuohypophyse, Optikushypoplasie oder Aplasie der Adenohypophyse nachgewiesen werden (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 601802).

Auch OTX2 gehört zu den Homebox-Genen mit Steuerung der embryonalen Hirnentwicklung. Veränderungen in diesem Gen konnten bei Patienten mit Augenfehlbildungen und Hypopituitarismus festgestellt werden (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 600037).

SOX2 und SOX3 sind inhibitorische Proteine in der Neuronenentwicklung, die eine vorzeitige Differenzierung verhindern. Eine Mutation von SOX2 ist häufig mit Mikroophthalmus oder Anophthalmus assoziiert, Gehirnfehlbildungen wie Hypophysenhypoplasie wurden beschrieben. Bei Dysfunktion von SOX3 zeigten sich mentale Retardierung und isolierter GH-Mangel, bei Duplikation und damit Überproduktion von SOX3 ein X-chromosomaler Hypopituitarismus (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 184429, Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 313430).

Das GLI2-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der im Sonic-Hedgehog-Signalweg beteiligt ist., welcher für Wachstum und Differenzierung der Zellen in der Embryogenese verantwortlich ist. Eine Fehlfunktion des Transkriptionsfaktors wurde bei Patienten mit Holoprosenzephalie oder Culler-Jones-Syndrom mit Polydaktylie und Hypopituitarismus nachgewiesen (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 165230).

SHH kodiert für das Sonic-Hedgehog-Protein, welches ebenfalls an diesem Signalweg beteiligt ist und die Organisation der embryonalen Gewebe beeinflusst.

TGIF1 kodiert für einen Transkriptionsfaktor, welcher die Bindung von Retinsäurezeptor an den Retinsäure-Promotor verhindert und darüber den Retinsäurespiegel vermindert. Im Tierversuch verursachte ein hoher Retinsäurespiegel eine Herunterregulierung des Sonic-Hedgehog-Signalwegs

und es wurde eine Assoziation mit Holoprosenzephalie festgestellt (Online Mendelian Inheritance in Man OMIM®, MIM Number: 602630).

Der angeborene Mangel an Wachstumshormonmangel kann isoliert auftreten, häufiger liegt jedoch eine Kombination mehrerer Hormonmängel bis hin zum Panhypopituitarismus vor.

Eine Mittellinienfehlbildung wie beispielsweise eine Septo-optische Dysplasie tritt häufig kombiniert mit Hypopituitarismus auf und sollte eine dahingehende Diagnostik nach sich ziehen. Weitere assoziierte Fehlbildungen sind eine Ektopie der Neurohypophyse, eine Hypoplasie des Nervus opticus, eine (alleinige) Septum-pellucidum-Agenesie, ein Empty Sella-Syndrom, eine schwere Hypophysenhypoplasie oder ein Pituitary Stalk interruption syndrome (Di Iorgi et al., 2016).

1.4.2 Häufigkeit

Der schwere angeborene Wachstumshormonmangel des Neugeborenen ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz wird auf weniger als 1 von 20.000 Neugeborenen geschätzt (Mehta et al., 2005).

1.4.3 Klinik

Bedingt durch die regulatorische Funktion im Glucosestoffwechsel fallen Neugeborene mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel hauptsächlich durch Hypoglykämien auf. Größe und Gewicht sind in der Regel im Normbereich (Mehta et al., 2005), da intrauterin die anabolen Faktoren des Embryos und Feten IGF-1, IGF-2 und Insulin unabhängig von Wachstumshormon zur Verfügung gestellt werden (Martín-Estal et al., 2016).

Wenn andere hypophysäre Hormone ebenfalls nicht oder nicht ausreichend gebildet werden können, treten weitere klinische Symptome auf.

Bei Vorliegen von Cortisolmangel aufgrund verminderter ACTH-Sekretion besteht ebenfalls ein hohes Risiko für Hypoglykämien. Des Weiteren können die Neugeborenen durch eine Cholestase mit gegebenenfalls sichtbarem Ikterus und

einer laborchemischen Erhöhung des direkten Bilirubins auffallen. Bei Mangel an Glukokortikoiden ist der Gallefluss beeinträchtigt, weshalb die Entwicklung der Gallensäuresynthese und ihr Transport gestört sind (Alatzoglou und Dattani, 2009).

Eine angeborene primäre Hypothyreose oder Athyreose wird in Deutschland in der Regel durch die TSH-Bestimmung im Neugeborenencreening diagnostiziert. Eine sekundäre Hypothyreose durch TSH-Mangel wird dabei jedoch nicht erfasst. Bei klinischem Verdacht aufgrund von beispielsweise Temperaturinstabilität oder indirekter Hyperbilirubinämie ist eine Serumdiagnostik von TSH und fT4 notwendig (LaFranchi, 2011, Argumedeo et al., 2012).

Der Mangel an Sexualhormonen durch verminderte Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse zeigt vor allem beim männlichen Neugeborenen klinische Auswirkungen. Ein Kryptorchismus, ein Mikropenis oder die Kombination sind hinweisgebend auf einen Mangel an Sexualhormonen. Bei Mädchen ist die Entwicklung des Genitals unabhängig von Gonadotropinen und damit nicht beeinträchtigt.

1.4.4 Schwierigkeiten in der Diagnostik

Im Kindes- und Jugendalter werden bei Verdacht auf Wachstumshormonmangel nach der Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter Stimulationstests empfohlen. Hierbei wird eine Substanz appliziert, welche die Sekretion von GH stimuliert: Arginin, Clonidin, Insulin oder Glukagon. In definierten zeitlichen Abständen erfolgt eine Blutentnahme zur Bestimmung des GH-Werts. Ein maximaler GH-Wert von 8 µg/l und mehr wird als physiologisch gewertet. Bei älteren präpubertären Kindern (Mädchen ≥8 Jahre, Jungen ≥10 Jahre) wird ein Priming mit Sexualsteroiden empfohlen (AWMF, 2014).

Diese Form der Diagnostik wäre bei Neugeborenen praktisch nicht durchführbar ohne Anlage einer arteriellen Verweilkanüle für die Blutentnahmen, was lediglich

für diagnostische Blutentnahmen nicht vertretbar ist. Weiterhin würde während des Tests ein hohes Risiko für eine Hypoglykämie bestehen. Zusammenfassend sind somit Stimulationstests für Neugeborene praktisch nicht durchführbar und zu gefährlich.

Die Messung des IGF-1 Spiegels wurde in der Vergangenheit als diagnostische Alternative diskutiert (Jensen et al., 2005). Der Serumspiegel des IGF-1 bei Neugeborenen ist jedoch so niedrig, dass die Untergrenze des Referenzbereichs von IGF-1 bereits nahe der absoluten Nachweisgrenze der erhältlichen IGF-1 Immunassays liegt (Jensen et al., 2005).

Die Messung des IGF-Binding Protein 3 (IGBP-3) im Kindesalter ist umstritten aufgrund teilweise fehlender Korrelation mit dem Vorliegen eines GH-Mangels (Kayemba-Kay's et al., 2011, Hauffa et al., 2007). Bei Säuglingen mit begrenzteren Möglichkeiten der Diagnostik und klinischem Verdacht auf einen GH-Mangel kann die IGFBP-3-Bestimmung jedoch eine hilfreiche Ergänzung sein, da hier der untere Referenzbereich nicht mit der unteren Nachweisgrenze des Assays zusammenfällt. Bei einem IGFBP-3-Wert von unter -2 SDS ist ein GH-Mangel wahrscheinlich (Jensen et al., 2005).

1.4.5 Therapie

Das Leitsymptom des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels sind Hypoglykämien. Diese können ohne sofortige Therapie sehr ausgeprägt sein bis hin zum hypoglykämischen Krampfanfall. Die Hypoglykämie im Neugeborenenalter stellt eine lebensbedrohliche Situation dar und kann schwere Folgen haben für die Gehirnentwicklung (Gu et al., 2019).

Ziel muss es also sein, das Auftreten von Hypoglykämien zu verhindern. Dies gelingt durch den schnellstmöglichen Therapiebeginn. Die Patienten benötigen eine dauerhafte Substitution von rhGH, in der Regel durch subkutane Applikation. Die Therapie sollte mindestens bis zum Erreichen der Erwachsenengröße fortgesetzt werden. Die Vorteile der Substitution im Erwachsenenalter wurden vielfach dargelegt, zu nennen sei hierbei das verminderte Risiko für Osteoporose

sowie die vorteilhaften Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung, das Lipidprofil, die Belastungsfähigkeit und die Lebensqualität (Gasco et al., 2017). Zu beachten ist ein Anstieg der Blutzuckerwerte unter GH-Therapie (Diez et al., 2018).

1.5 Die Schwierigkeiten bei der Messung von GH

In der Vergangenheit wurden bereits vielfältige Ansätze diskutiert, um eine Diagnostik des Wachstumshormonmangels mittels GH-Messung im Blut zu ermöglichen. Hierbei zeigten sich verschiedene Hindernisse.

Wie bereits ausgeführt unterliegt die Sekretion von GH einer zirkadianen Rhythmik. Dies erschwert die Wertung der Testergebnisse massiv, insbesondere aufgrund der interindividuellen Unterschiede der Sekretionsfrequenz (Sizonenko et al., 2001).

Des Weiteren sind viele verschiedene GH Assays erhältlich. Diese sind Antikörper-basiert. Es wurde empfohlen, im Sinne einer internationalen Standardisierung einen monoklonalen Antikörper gegen das 22kDa-Monomer einzusetzen (Bidingmaier and Freda, 2010). Doch auch unter dieser Voraussetzung unterscheiden sich die Ergebnisse derselben Probe bei Messung mit verschiedenen Assays stark. In einem Vergleich von Müller et al. unterschied sich die Diagnosestellung je nach Assay bei 27% der Patienten. Daraufhin wurden verschiedene Möglichkeiten aufgezeigt, um die Ergebnisse zu standardisieren. Die Autoren empfehlen Lineare Regression, Umrechnungsfaktoren und Quantil-Transformation zur Optimierung der Vergleichbarkeit der Assays (Muller et al., 2011). Alternativ wurden Assay-spezifische Cut-off-Werte entwickelt, um Fehldiagnosen durch eine Orientierung an allgemeinen Cut-Offs zu vermeiden (Wagner et al., 2014).

1.5.1 Schwächen der IGF-1-Messung

Aufgrund der ausgeführten Probleme der GH-Bestimmung wurde eine IGF-1-Messung als Surrogatparameter diskutiert. IGF-1 wird in der Leber GH-abhängig kontinuierlich sezerniert und würde sich damit gut als Maß für einen GH-Mangel

eigenen. Der IGF-1-Spiegel wird jedoch nicht nur durch Wachstumshormon beeinflusst, sondern auch durch viele andere Parameter. Der IGF-1-Spiegel sinkt beispielsweise bei Grunderkrankungen wie Leberinsuffizienz, unbehandeltem Diabetes mellitus oder malignen Erkrankungen. Auch bei Nahrungskarenz oder Malabsorption sowie Hypogonadismus und der konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät ist der IGF-1-Spiegel erniedrigt. Der IGF-1-Spiegel kann höher sein bei Niereninsuffizienz, Adipositas oder Pubertas praecox (Juul, 2003).

Für die Messung von Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) gelten vergleichbare Einschränkungen, hier ist insbesondere der Einfluss von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Body Mass Index und Pubertätsstadium zu beachten. (Juul et al., 1995)

1.5.2 Messung von Wachstumshormon aus Neugeborenen-Screeningkarten

Im Jahr 2008 wurde die diagnostische Möglichkeit, Wachstumshormon aus der Filterpapierkarte zu bestimmen, vorgestellt und gezeigt, dass der dadurch bestimmte GH-Wert sehr gut mit dem Serum-GH-Wert korreliert (Langkamp et al., 2008). 2010 berichtete Binder et al in dem Artikel „Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn“ die Ergebnisse einer prospektiven Studie, bei der die GH-Werte aus den Screeningkarten von 314 gesunden Neugeborenen bestimmt wurden. Mit Hilfe der GH-Werte von neun Neugeborenen mit schwerem angeborenem GH-Mangel wurde ein Cut-off-Wert von 7 µg/l definiert. Die als an schwerem GHD erkrankt eingestufteten Neugeborenen hatten rezidivierende Hypoglykämien, typische MRT-Auffälligkeiten und neben GH-Mangel zwei weitere Hormonausfälle der Hypophyse.

Ab diesem Zeitpunkt war bei Verdacht auf schweren angeborenen Wachstumshormonmangel eine Einsendung der Screeningkarte in das Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen möglich und damit ein deutlicher Fortschritt in der schwierigen Diagnostik dieser seltenen Erkrankung. Diese Erkenntnisse fanden 2014 erstmals Eingang in die

S2k-Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangel im Kindes- und Jugendalter (AWMF, 2014) und wurden auf verschiedenen nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Daraufhin wurden regelmäßig Screeningkarten aus verschiedenen Kliniken ganz Deutschlands zur GH-Bestimmung nach Tübingen gesendet.

Für die Ergebnisse der Messungen wurde der Cut-Off-Wert von 7 µg/l angewendet (Binder et al., 2010). Dieser basierte auf der Auswertung der GH-Messwerte der Screeningkarten von lediglich neun an schwerem GHD erkrankten Neugeborenen. Des Weiteren wurde die Wachstumshormonkonzentration teilweise aus der Trockenblutkarte, teilweise aus dem Serum bestimmt. Auch wenn eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden gezeigt wurde (Binder et al., 2010), sollte idealerweise bei allen Probanden die selbe Präanalytik verwendet werden. Das Alter der betroffenen Neugeborenen bei Abnahme der Probe lag zwischen vier und 28 Tagen, in den meisten Fällen bei 14 und mehr Tagen. Die Blutprobe für die Neugeborenen-Screeningkarte wird hingegen am dritten bis fünften Lebensstag entnommen (Binder et al., 2010). Die GH-Konzentration im Serum fällt in den ersten Lebenswochen deutlich ab (Ogilvy-Stuart, 2003).

Somit war eine Re-Evaluation des Cut-Off-Wertes mit einer größeren GHD-Patientenpopulation und mit einer GH-Messung aus den an Lebenstag drei bis fünf gewonnenen Trockenblutkarten wünschenswert.

1.6 Ziel der Studie

In dieser Studie sollte der Cut-off-Wert der GH-Bestimmung aus der Neugeborenen-Screeningkarte zur Diagnostik des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels überprüft werden. Hierzu wurde erfragt, welche klinischen Symptome, MRT-Auffälligkeiten und funktionellen Störungen bei den Patienten vorlagen, bei denen eine GH-Bestimmung in der Trockenblutkarte durchgeführt wurde. Anhand dieser Kriterien wurden die Patienten in die beiden

Gruppen „schwerer GHD“ und „kein schwerer GHD“ unterteilt. Die GH-Werte der beiden Gruppen sowie einer Gruppe gesunder Neugeborener wurden verwendet, um mittels ROC Plot Analyse einen Cut-Off-Wert zu bestimmen.

Weiterhin wurden die Geburtsparameter von Patienten mit und ohne schweren GH-Mangel verglichen.

Darüber hinaus sollten im Rahmen von explorativen Analysen die folgenden Fragestellungen weiter untersucht werden: Wie hoch ist bei den jeweils erfragten Parametern der Anteil an Patienten, welche die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel erfüllen? Besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines schweren GHDs zwischen den Gruppen, die sich in dem betrachteten Parameter unterscheiden? Wie ist der mittlere GH-Wert in den einzeln betrachteten Gruppen und besteht ein signifikanter Unterschied?

2 Material und Methoden

2.1 Messung des Wachstumshormons aus der Neugeborenen-Screeningkarte

Im Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin wird seit dem Jahr 2010 der GH-Wert aus Trockenblutkarten des Neugeborenen Screenings bestimmt. Dabei werden zwei mit Blut getränkte markierte Bereiche mit einem Durchmesser von 3,18 mm aus der Trockenblutkarte gelöst. Diese werden in 250 µl Lösungspuffer für zwei Stunden bei Raumtemperatur und 650rpm geschüttelt. Anschließend wird ein kommerziell erhältlicher ELISA von Mediagnost verwendet. Er enthält polyklonale Antikörper gegen das 22 kDa rhGH vom Kaninchen (Langkamp et al., 2008).

Mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass eine sehr gute Korrelation zwischen GH-Messungen aus Plasma und aus der Trockenblutkarte besteht mit einem Determinationskoeffizient $R^2=0,97$ (Langkamp et al., 2008).

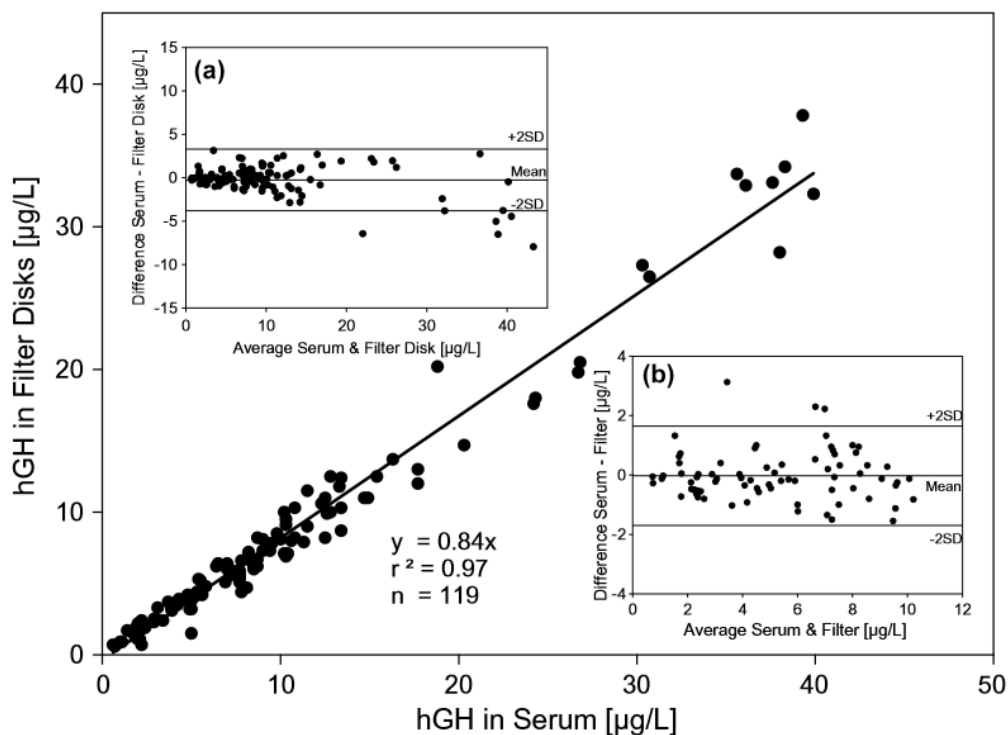


Abbildung 2-1: Korrelation von GH in Serum und Screeningkarte (Langkamp et al., 2008).

Diese Methode als diagnostisches Instrument wurde 2010 erstmals publiziert und auf verschiedenen Kongressen vorgestellt (Binder et al., 2010). Seither werden regelmäßig Screeningkarten von Patienten, bei denen ein Verdacht auf schweren angeborenen Wachstumshormonmangel besteht, in das Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen gesendet.

2.2 Erfassung der Patientendaten

In dieser Studie wurden alle Ärzte kontaktiert, die zwischen 2010 und 2018 eine Messung des GH-Werts aus der Trockenblutkarte veranlasst hatten. Sie erhielten ein Anschreiben mit Informationen über die Ziele und den Ablauf der Studie. Zusätzlich enthielt das Schreiben eine formulierte Schweigepflichtsentbindung für die Eltern mit Informationen über den Ablauf und die Ziele der Studie sowie eine genaue Darstellung des Umgangs mit den sensiblen Patientendaten. Für jeden von diesem Arzt betreuten Patienten, den wir in die Studie integrieren konnten, wurde die Schweigepflichtsentbindung sowie der vom Arzt auszufüllende Erfassungsbogen mit einem Umblatt mit dem Namen des Patienten versehen. Ein frankierter Rückumschlag für die ausgefüllten Erfassungsbögen wurde beigelegt. Die kontaktierten Ärzte wurden darum gebeten, anhand des beigelegten Schreibens eine Schweigepflichtsentbindung durch die Eltern einzuholen. Bei Kooperation der Eltern haben die behandelnden Ärzte daraufhin den einseitigen Erfassungsbogen zu dem betreffenden Patienten ausgefüllt (siehe Anhang). Hierbei wurden einerseits Geburtsparameter abgefragt wie Größe, Gewicht, Kopfumfang, Gestationsalter und Geburtsmodus sowie ob eine Beckenendlage vorlag. Weiterhin wurde nach aufgetretenen Symptomen gefragt: Ob rezidivierende Hypoglykämien auftraten, hypoglykämische Krampfanfälle, ob eine Cholestase vorlag, wie hoch der maximale Bilirubin-Wert war. Bei männlichen Patienten wurde erfragt, ob ein Mikropenis oder ein einseitiger oder beidseitiger Kryptorchismus bestand.

Im nachfolgenden Abschnitt wurde erhoben, ob ein MRT durchgeführt wurde und ob einer der nachfolgenden Befunde diagnostiziert wurde: Eine Ektopie der Neurohypophyse, eine Septum pellucidum-Agenesie, eine Empty Sella, eine

schwere Hypophysenhypoplasie oder eine Opticushypotrophie oder Opticusatrophie.

Daraufhin wurden die behandelnden Ärzte gebeten anzugeben, ob ein Hypopituitarismus besteht und wenn nicht, welche andere Diagnose gestellt wurde. Ein Mangel der Hormone des Hypophysenvorderlappens GH, TSH, ACTH und der Gonadotropine sowie die zugehörigen Laborparameter IGF-1, fT4, Cortisol und Testosteron wurden erhoben.

Schließlich wurde die jährliche Geburtenzahl dieser Klinik erfragt.

Die zugesendeten Daten wurden in einer SPSS®-Tabelle anonymisiert erfasst. Jedem Patienten wurde eine zufällig gewählte Studiennummer zugeteilt. Die Zuordnung des Patientennamens zur Studiennummer ist nur mithilfe einer Liste möglich, welche in der Endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin sicher verwahrt wird.

Daten von Kindern, die vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden, wurden von der weiteren Auswertung ausgenommen.

Die Probanden wurden als an schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankt eingestuft, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden: Rezidivierende Hypoglykämien kombiniert mit entweder mindestens einer der angegebenen MRT-Auffälligkeiten oder rezidivierende Hypoglykämien kombiniert mit zwei weiteren Hypophysenhormon-Ausfällen neben dem GH-Mangel.

Wenn keine rezidivierenden Hypoglykämien vorlagen oder diese vorlagen, es aber keine MRT-morphologischen oder zusätzliche funktionelle Defekte der Hypophyse gab, wurden die Neugeborenen in die Gruppe „Nicht an schwerem angeborenem GH-Mangel erkrankt“ eingeordnet.

2.3 Anpassung des GH-Werts an das Alter der Screeningkarte

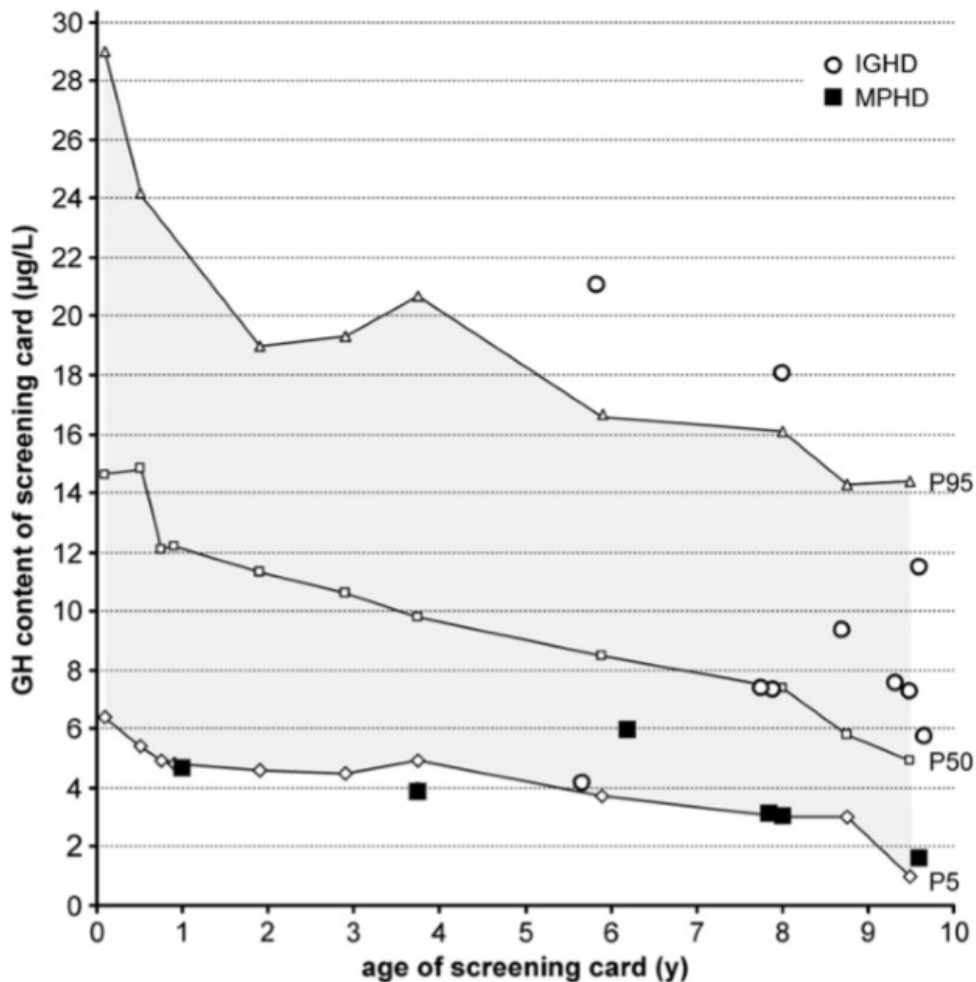


Abbildung 2-2: Abnahme des GH-Gehalts in Screeningkarte (Binder et al., 2011).

Der mit einem Immunoassay messbare GH-Gehalt der Neugeborenen-Screeningkarte nimmt mit der Zeit linear ab, im ersten Jahr um 30%, in den darauf folgenden Jahren um 4% jährlich (Binder et al., 2011). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde ein Koeffizient entwickelt, um bei zum Zeitpunkt der GH-Messung über einen Monat alten Neugeborenen-Screeningkarten den GH-Wert für das Alter der Karte zu korrigieren. Der gemessene GH-Wert wurde multipliziert mit dem Koeffizienten

$$1 - 0,3 * \left(\frac{\text{Anzahl Tage}_{\text{erstes Jahr}}}{365} \right) - 0,28 * \left(\frac{\text{Anzahl Monate}_{\text{zweites bis achttes Jahr}}}{84} \right)$$

2.4 Statistik

Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) gesammelt. Kategoriale Daten wurden mit Zahlen und Prozentsätzen angegeben, kontinuierliche Daten bei Normalverteilung mit Mittelwert und Standardabweichung (SD). Deutlich nicht-normalverteilte Daten wurden mit Median und Range beschrieben. Eine Normalverteilung wurde durch eine Signifikanz des Ergebnisses des Shapiro-Wilk-Tests von $> 0,05$ festgestellt. Das Geburtsgewicht, die Länge und der Kopfumfang wurden mit Standard Deviation Score (SDS) nach Niklasson et al. angegeben (Niklasson et al., 1991).

Die Daten der als an schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankt eingeordneten Neugeborenen wurden mit den GH-Werten aus Neugeborenen-Screeningkarten von 314 gesunden reifgeborenen Neugeborenen verglichen, welche in einer vorangegangenen Studie erhoben wurden (Binder et al., 2010).

In der Statistiksoftware wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt und graphisch dargestellt, um die Genauigkeit der Methode zur Erkennung von schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel zu zeigen und um den Cut-off-Wert mit optimaler Sensitivität und Spezifität zu finden.

Zur explorativen Analyse der Verteilung der GH-Werte bei Betrachtung einzelner erfragter Parameter wurden Mann-Whitney-U-Tests (bei nicht-normalverteilten GH-Werten in den jeweils untersuchten Untergruppen) durchgeführt. Zur Untersuchung auf Normalverteilung wurde jeweils der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Als Parameter wurden rezidivierende Hypoglykämien, hypoglykämische Krampfanfälle, Cholestase, Mikropenis, Kryptorchidismus als klinische Symptome gewählt. Weiterhin wurden die einzelnen erfragten MRT-Auffälligkeiten Ektopie der Neurohypophyse, Septum pellucidum-Agenesie, Empty sella, Schwere Hypophysenhypoplasie und Opticushypotrophie oder -atrophie betrachtet. Als begleitende Hormonmangelzustände wurden TSH-

Mangel, ACTH-Mangel und Gonadotropinmangel untersucht. Diese Auffälligkeiten wurden jeweils mit „zutreffend“ oder „nicht zutreffend“ erfasst. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Effektstärken wurden als $r = \frac{z}{\sqrt{n}}$ berechnet und in der Interpretation nach Cohen als schwach, moderat oder stark eingeordnet.

2.5 Einwilligung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 477/2016BO1). Alle Erziehungsberechtigten wurden über Durchführung und Ziele der Studie informiert und haben schriftlich zur Teilnahme einschließlich der Übermittlung der klinischen Daten durch den behandelnden Arzt eingewilligt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki der World Medical Association durchgeführt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 110 Erfassungsbögen an 37 Ärzte aus 26 verschiedenen Kliniken in Deutschland versendet. Diese hatten zuvor Screeningkarten von Patienten mit Verdacht auf schweren angeborenen Wachstumshormonmangel zur GH-Messung an das Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen gesendet. Bei Abschluss der Datenerhebungsphase lagen 61 ausgefüllte Erfassungsbögen vor, dies entspricht 56% der versendeten Erfassungsbögen. Zuvor waren die kontaktierten Ärzte wiederholt auf dem Postweg, per E-Mail oder telefonisch kontaktiert worden. Trotz wiederholter Kontaktaufnahmen und dem Angebot, die Erfassungsbögen vor Ort auszufüllen, blieb die Antwort von 15 kontaktierten Ärzten aus, dies betraf die Daten von 22 Probanden (20% der versendeten Erfassungsbögen).

27 der Erfassungsbögen (24%) wurden nicht ausgefüllt, weil kein schriftliches Einverständnis der Eltern vorlag. Dies lag bei sechs Patienten daran, dass keine aktuellen Kontaktdaten verfügbar waren. Die Eltern von 14 potenziellen Teilnehmern reagierten nicht auf die Kontaktaufnahme. Weitere drei Erfassungsbögen konnten nicht ausgefüllt werden, weil die Teilnahme an der Studie abgelehnt wurde. Bei vier Probanden wurde die Teilnahme aufgrund des Todes des Kindes abgelehnt.

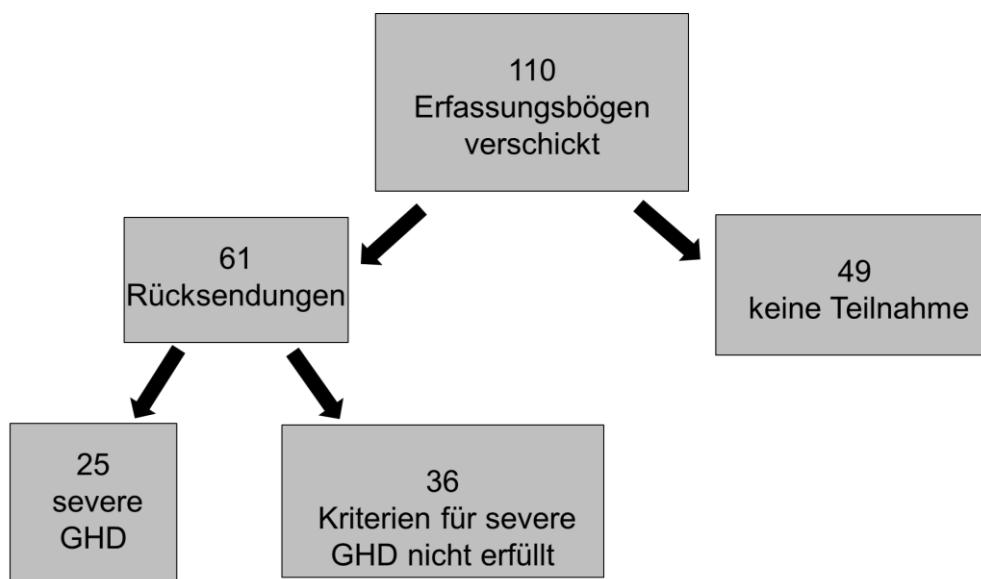


Abbildung 3-1: Rücklauf

3.1 Neugeborene mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel

Unter den 61 Neugeborenen, deren Daten uns zur Verfügung standen, lagen bei 43 rezidivierende Hypoglykämien vor (70%). Bei diesen wiederum bestand bei 21 von 43 eine der abgefragten MRT-Auffälligkeiten. Eine Ektopie der Neurohypophyse lag bei 17 Patienten vor, eine Septum pellucidum-Agenesie und Opticushypoplasie bei zwei Patienten, eine schwere Hypophysenhypoplasie bei weiteren zwei Patienten.

Als alternatives Kriterium für die Erfüllung des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels wurden rezidivierende Hypoglykämien kombiniert mit GH-Mangel und mindestens zwei weitere Hypophysenhormonmängel akzeptiert, auch wenn keine MRT-morphologische Auffälligkeit der Hypophyse vorlag. Bei vier Probanden wurde dies mit einem kombinierten ACTH- und TSH-Mangel erfüllt.

Insgesamt erfüllten somit 25 Probanden die Kriterien für den schweren angeborenen Wachstumshormonmangel.

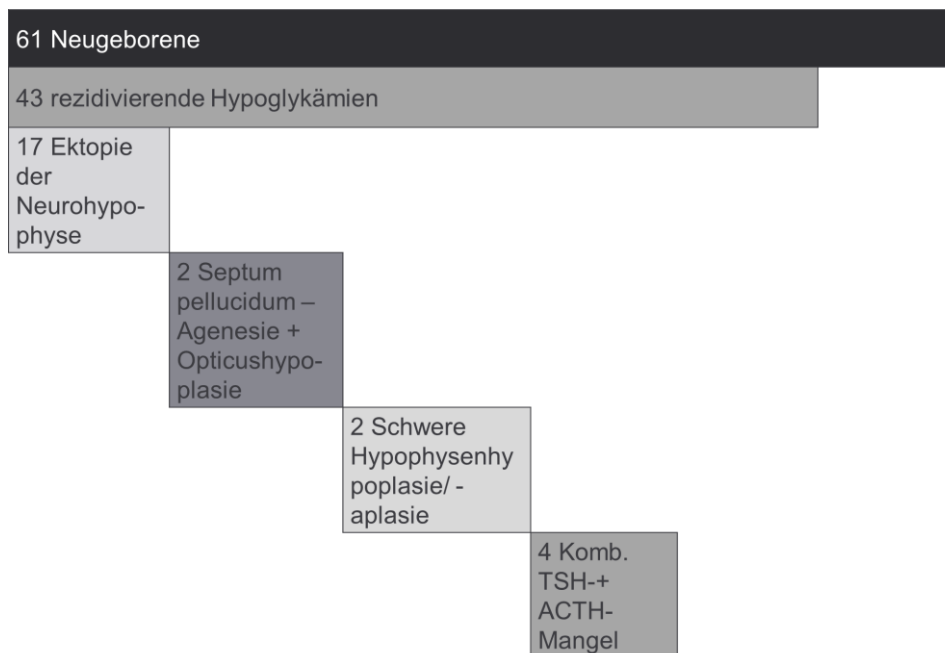


Abbildung 3-2: Klinische und morphologische Hypophysenausfälle

Die Daten der Patienten mit einem Gestationsalter von weniger als 36 Schwangerschaftswochen wurden bei der weiteren Analyse ausgeschlossen, da vorangegangene Arbeiten einen Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf den GH-Wert gezeigt hatten (Wright et al., 1992). Hierbei handelte es sich um 5 Patienten (20%). Von den verbliebenen 20 Betroffenen waren 6 weiblich und 14 männlich. Die Körperlänge und der Kopfumfang waren normal. Das Geburtsgewicht lag leicht unter dem Referenzwert mit $-0,57$ SDS im Median. Der GH-Wert war mit $3,8 \pm 2,6$ $\mu\text{g/L}$ deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe. (Binder et al., 2020)

Tabelle 1: Charakteristika der reifen Neugeborenen mit schwerem GH-Mangel (Binder et al., 2020)

		Alle kranken Neugeborenen n=61	Reife Neugeborene mit schwerem GH-Mangel n=20
Geschlecht (männlich/weiblich)	n	40/21	14/6
Gestationsalter	w	$38,1 \pm 3,6$	$40,1 \pm 1,3$
Gewicht	g	2866 ± 914	3337 ± 461 $-0,57 \pm 1,07$ SDS
Länge	cm	$49,2 \pm 4,8$	$51,1 \pm 2,2$ $0,20 \pm 1,03$ SDS
Kopfumfang	cm	$34,2 \pm 3,8$	$35,6 \pm 2,7$ $0,14 \pm 1,23$ SDS
Alter der Screeningkarte (Median und Range)	d	58 (3-1208)	58 (7-1054)
GH-Gehalt der Karte (Median und Range)	$\mu\text{g/l}$	6,0 (1,1-30,4)	3,9 (1,1-11,8)

3.2 Neugeborene ohne schweren angeborenen Wachstumshormonmangel

Bei 36 von 61 Probanden wurden die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel nicht erfüllt. Bei 18 Teilnehmern wurden keine rezidivierenden Hypoglykämien dokumentiert. Weitere 18 Probanden hatten rezidivierende Hypoglykämien, jedoch weder funktionelle noch morphologische Hinweise auf einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel.

Neun dieser Patienten (25%) wurden vor der 36. Gestationswoche geboren und deshalb von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in Körperlänge, Kopfumfang und Geburtsgewicht im Vergleich mit der Gruppe der Neugeborenen mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel. 11 der Probanden waren weiblichen und 16 männlichen Geschlechts.

Tabelle 2: Charakteristika der reifen Neugeborenen ohne schweren GH-Mangel (Binder et al., 2020)

		Alle kranken Neugeborenen n=61	Reife Neugeborene ohne schweren GH-Mangel n=27
Geschlecht (männlich/weiblich)	n	40/21	16/11
Gestationsalter	w	38,1 ± 3,6	39,5 ± 1,6
Gewicht	g	2866 ± 914	3016 ± 779 -1,20 ± 1,67 SDS
Länge	cm	49,2 ± 4,8	49,6 ± 4,8 -0,34 ± 2,20 SDS
Kopfumfang	cm	34,2 ± 3,8	34,6 ± 2,9 0,30 ± 1,24 SDS
Alter der Screeningkarte (Median und Range)	d	58 (3-1208)	54 (3-1208)
GH-Gehalt der Karte (Median und Range)	µg/l	6,0 (1,1-30,4)	8,2 (1,7-30,4)

3.3 IGF-1-Konzentration

Bei 49 der insgesamt 61 Patienten wurden Daten zur IGF-1-Konzentration angegeben. Hier zeigte sich ein Median von $med = 25,0$ ng/ml. In der Gruppe der reifen Neugeborenen mit schwerem GH-Mangel wurde bei 19 der 20 Patienten eine IGF-1-Konzentration dokumentiert, diese betrug im Median ebenfalls $med = 25,0$ ng/ml. Bei 21 der 27 reifen Neugeborenen ohne schweren GH-Mangel wurde eine IGF-1-Konzentration dokumentiert, diese betrug im Median $med = 34,7$ ng/ml.

Tabelle 3: IGF-1-Konzentration im Blut im Vergleich

		Alle kranken Neugeborenen n=49	Reife Neugeborene ohne schweren GH-Mangel n=21	Reife Neugeborene mit schwerem GH-Mangel n=19
IGF-1- Konzentration (Median und Range)	ng/ml	25,0 (0,0 – 126,6)	34,7 (4,8 – 126,6)	25,0 (0,0 – 34,0)

3.4 Cut-off-Wert für GH in Screeningkarte

Die GH-Werte aus den Screeningkarten der 20 an schwerem angeborenen Wachstumshormonmangel erkrankten Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 36 Schwangerschaftswochen wurden mit den GH-Werten aus den Screeningkarten 314 gesunder reifgeborener Neugeborener verglichen. Eine ROC Plot Analyse ergab $7 \mu\text{g/l}$ als den optimalen Cut-off-Wert mit einer Sensitivität von 90,0% und einer Spezifität von 98,7%. (Binder et al., 2020)

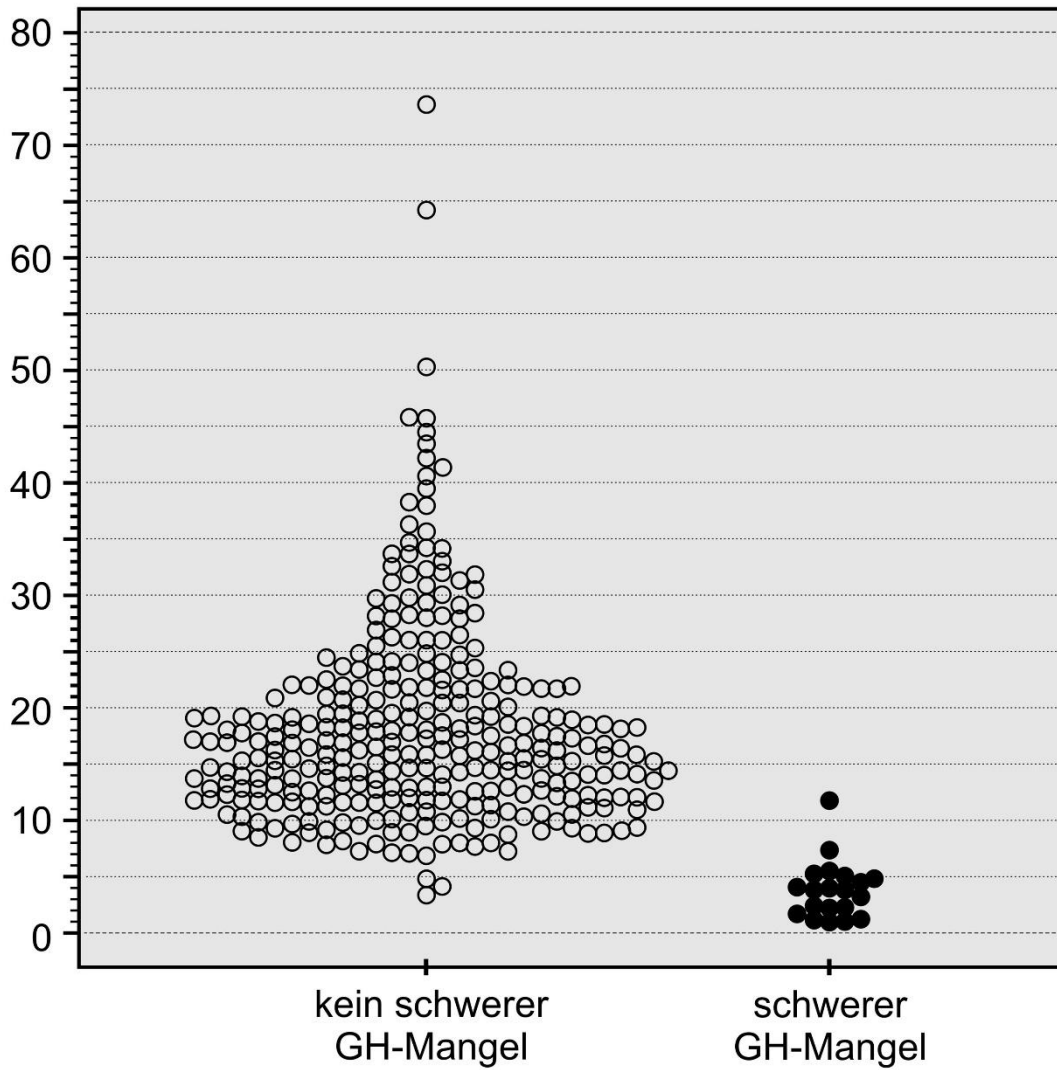
GH ($\mu\text{g/L}$)

Abbildung 3-3: GH-Konzentrationen der Screeningkarten von 314 gesunden Neugeborenen und 20 Neugeborenen mit schwerem angeborenem GHD

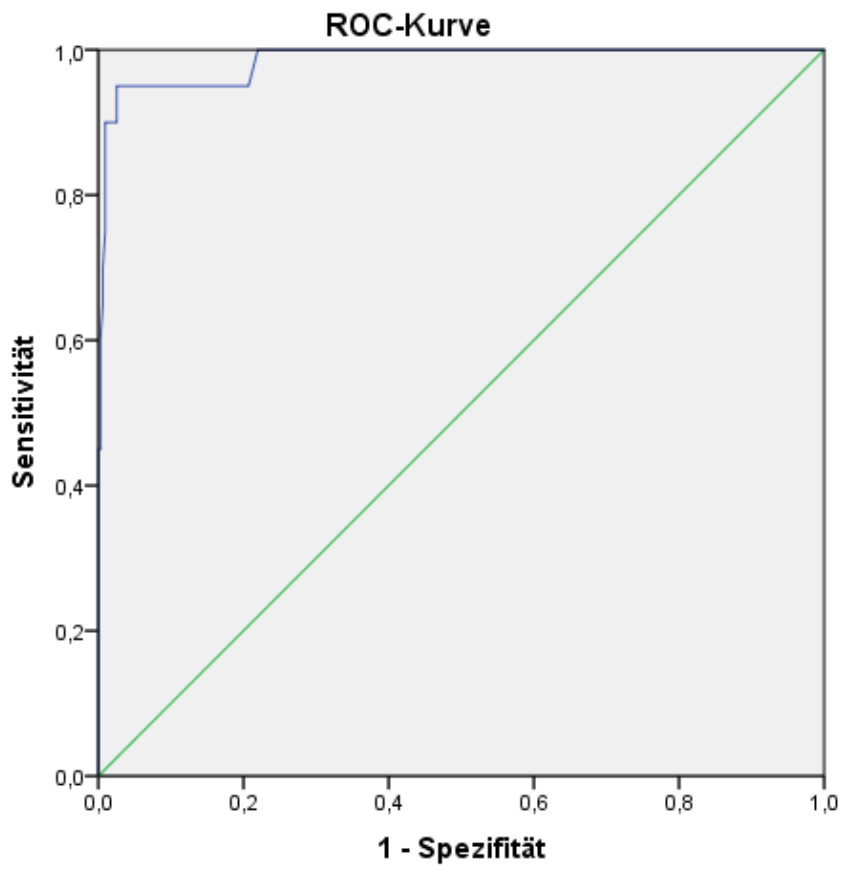


Abbildung 3-4: ROC Plot Analyse für die Erkennung von schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel

3.5 Explorative Analyse

Unter den Daten der vorliegenden 61 Erfassungsbögen werden im Folgenden ausschließlich die 47 Neugeborenen betrachtet, die nach Erreichen der 36. Schwangerschaftswoche entbunden wurden.

3.5.1 *Klinische Symptome*

3.5.1.1 Rezidivierende Hypoglykämien

Für den Parameter „Rezidivierende Hypoglykämien“ liegen Daten von 46 Patienten vor. Bei 34 Patienten lagen rezidivierende Hypoglykämien vor, von diesen erfüllen 19 Patienten (56%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit rezidivierenden Hypoglykämien nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,1 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Bei 12 Patienten lagen keine rezidivierenden Hypoglykämien vor, von diesen erfüllen 0 Patienten die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Hierbei ist zu beachten, dass das Vorliegen von rezidivierenden Hypoglykämien im Studiendesign als notwendige Bedingung für das Vorliegen eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels definiert wurde. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht-normalverteilte GH-Werte ($p = 0,049$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,8 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,7 bis 20,6 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der GH-Werte in den beiden Untergruppen mit und ohne rezidivierende Hypoglykämien ($U = 157,0$; $p = 0,24$).

3.5.1.2 Hypoglykämische Krampfanfälle

Für den Parameter „Hypoglykämische Krampfanfälle“ liegen Daten von 46 Patienten vor. Bei 12 Patienten lagen hypoglykämische Krampfanfälle vor, von diesen erfüllen 5 Patienten (42%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit hypoglykämischen Krampfanfällen normalverteilte GH-Werte ($p = 0,18$). Der Mittelwert des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $M = 7,3 \mu\text{g/l}$ ($SD = 5,5 \mu\text{g/l}$).

Bei 34 Patienten lagen keine hypoglykämischen Krampfanfälle vor, von diesen erfüllen 14 Patienten (41%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,3 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede der GH-Werte in den beiden Untergruppen mit und ohne hypoglykämische Krampfanfälle ($U = 193,0$; $p = 0,783$) mit einer sehr schwachen Effektstärke ($r = 0,04$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen mit und ohne hypoglykämische Krampfanfälle bezüglich des Anteils an Neugeborenen, die die Kriterien eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels erfüllen ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,976$).

3.5.1.3 Cholestase

Für den Parameter „Cholestase“ liegen Daten von 45 Patienten vor. Bei 19 Patienten lag eine Cholestase vor, von diesen erfüllen 13 Patienten (68%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Cholestase nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,002$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 4,1 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 15,4 $\mu\text{g/l}$).

Bei 26 Patienten lag keine Cholestase vor, von diesen erfüllen 7 Patienten (27%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,005$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,8 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis $20,6 \mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede der GH-Werte in den beiden Untergruppen mit und ohne Cholestase ($U = 162,0$; $p = 0,051$) mit einer schwachen Effektstärke ($r = 0,29$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in der Gruppe der Neugeborenen mit Cholestase einen signifikant höheren Anteil an Neugeborenen, die die Kriterien des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels erfüllen ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,006$). Bezüglich der Odds Ratio war die Wahrscheinlichkeit eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels in der Gruppe mit Cholestase 5,9-mal höher.

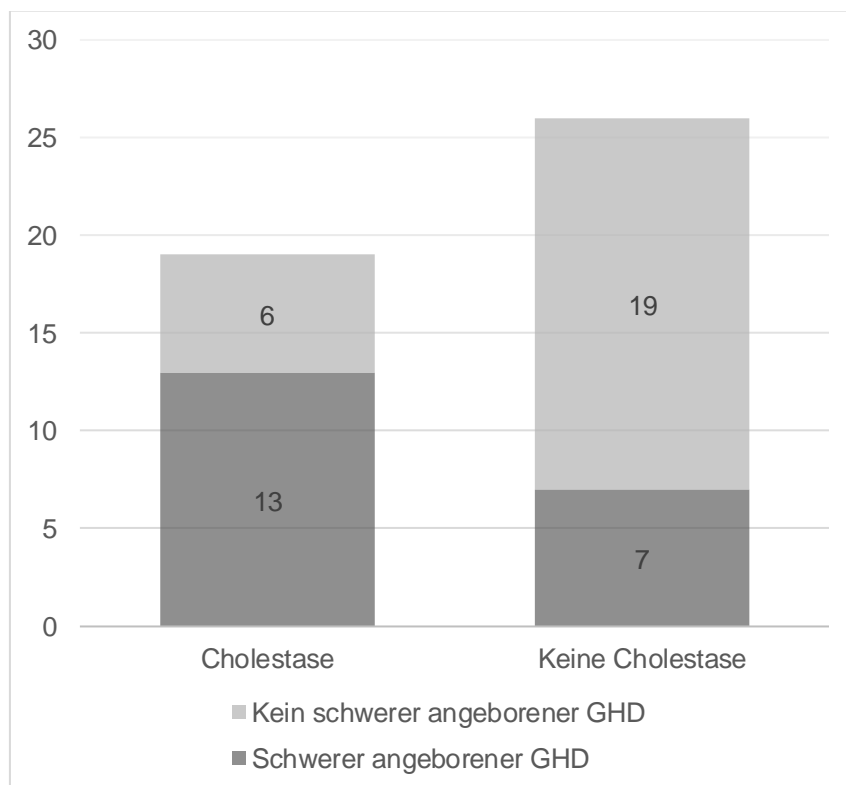


Abbildung 3-5: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne Cholestase

3.5.1.4 Mikropenis

Für den Parameter „Mikropenis“ liegen Daten von 29 der 30 männlichen Patienten vor. Bei 10 Patienten lag ein Mikropenis vor, von diesen erfüllen 7 Patienten (70%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Mikropenis nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 3,1 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Bei 19 der männlichen Patienten lag kein Mikropenis vor, von diesen erfüllen 7 Patienten (37%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,014$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,7 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,7 bis 20,6 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikante Unterschiede der GH-Werte in den beiden Untergruppen mit und ohne Mikropenis ($U = 52,0$; $p = 0,050$) mit einer moderaten Effektstärke ($r = 0,37$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne Mikropenis keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenen Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,089$).

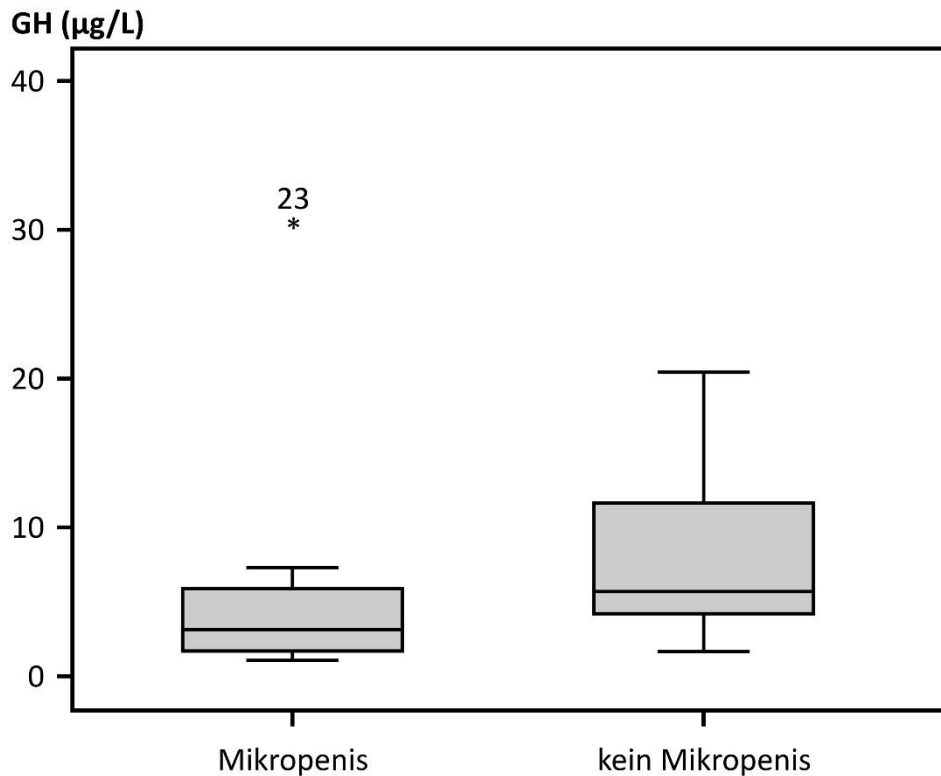


Abbildung 3-6: Verteilung der GH-Werte bei männlichen Neugeborenen mit und ohne Mikropenis

3.5.1.5 Kryptorchidismus

Für den Parameter „Kryptorchidismus“ liegen Daten von 29 der 30 männlichen Patienten vor. Bei 2 lag ein einseitiger, bei 7 ein beidseitiger Kryptorchidismus vor, somit lag insgesamt bei 9 Neugeborenen ein Kryptorchidismus vor. Von diesen erfüllen 5 Patienten (56%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Kryptorchidismus nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,002$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 3,9 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,7 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Bei 20 der männlichen Patienten lag kein Kryptorchidismus vor, von diesen erfüllen 9 Patienten (45%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,004$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,6 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 20,6 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der GH-Werte der beiden Untergruppen mit und ohne Kryptorchidismus ($U = 78,0$; $p = 0,594$) mit einer schwachen Effektstärke ($r = 0,10$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne Kryptorchidismus keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,599$).

3.5.2 MRT-Auffälligkeiten

Bei 7 der 47 Neugeborenen wurde kein MRT durchgeführt.

3.5.2.1 Ektopie der Neurohypophyse

Für den Parameter „Ektopie der Neurohypophyse“ liegen Daten von 37 Patienten vor. Bei 17 Patienten lag eine Ektopie der Neurohypophyse vor, von diesen erfüllen 14 Patienten (82%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Ektopie der Neurohypophyse nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 3,8 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,2 bis 20,6 $\mu\text{g/l}$).

Bei 20 Patienten lag keine Ektopie der Neurohypophyse vor, von diesen erfüllen 4 Patienten (20%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,008$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 8,0 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,7 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit Ektopie der Neurohypophyse ($U = 69,0$; $p = 0,002$) mit einer starken Effektstärke ($r = 0,51$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in der Gruppe der Neugeborenen mit Ektopie der Neurohypophyse einen signifikant höheren Anteil an Neugeborenen, die die Kriterien des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels erfüllen ($\chi^2 =$

14,30 $p < 0,001$). Bezüglich der Odds Ratio war die Wahrscheinlichkeit eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels in der Gruppe mit Ektopie der Neurohypophyse 18,7-mal höher.

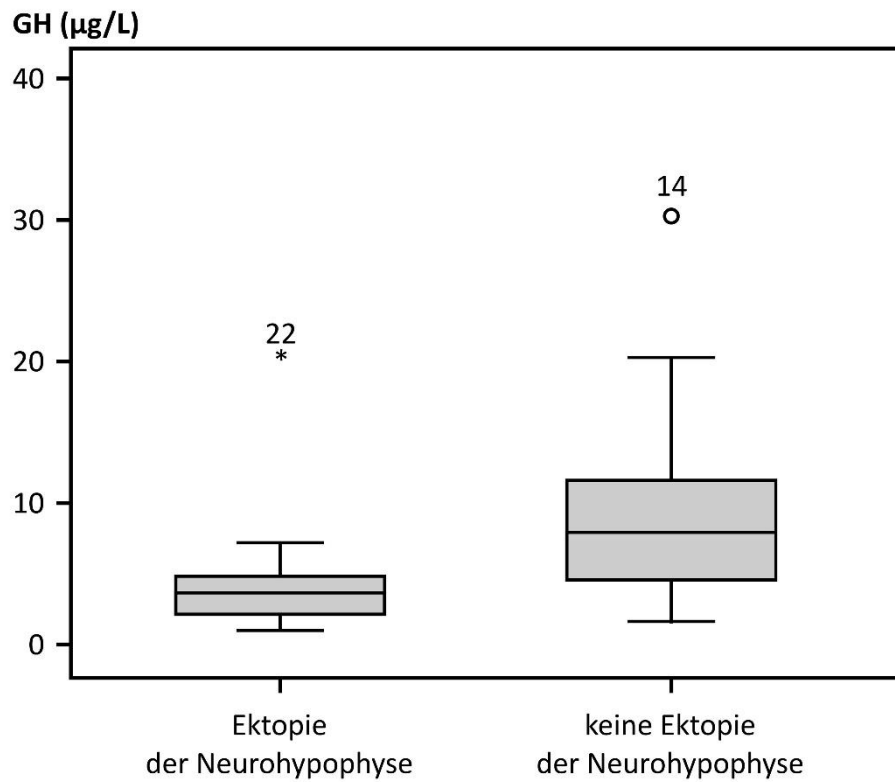


Abbildung 3-7: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne Ektopie der Neurohypophyse

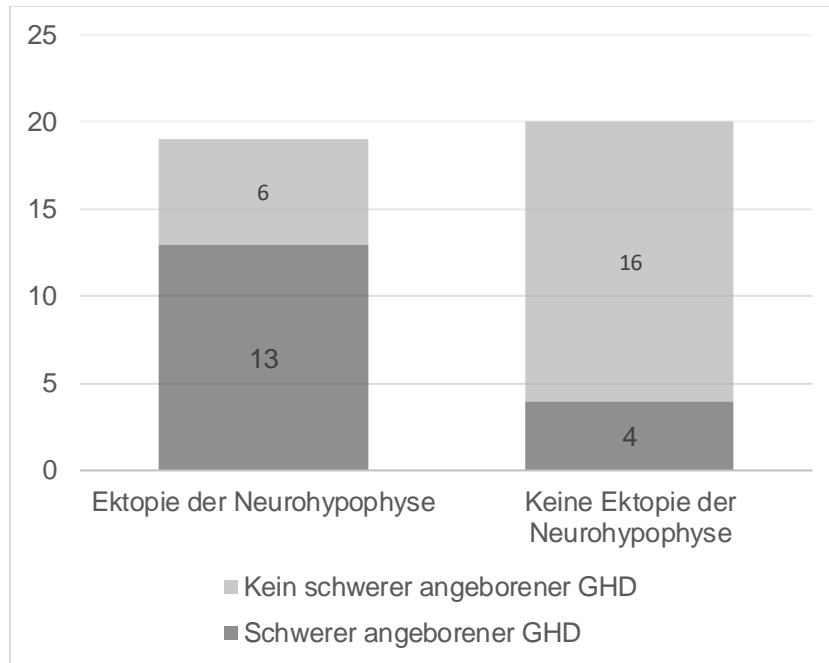


Abbildung 3-8: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne Ektopie der Neurohypophyse

3.5.2.2 Septum pellucidum-Agenesie

Für den Parameter „Septum pellucidum-Agenesie“ liegen Daten von 40 Patienten vor. Bei 10 Patienten lag eine Septum pellucidum-Agenesie vor, von diesen erfüllen 6 Patienten (60%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Septum pellucidum-Agenesie nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,008$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 4,5 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,7 bis 17,9 $\mu\text{g/l}$).

Bei 30 Patienten lag keine Septum pellucidum-Agenesie vor, von diesen erfüllen 14 Patienten (47%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,1 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der GH-Werte der beiden Untergruppen mit und ohne Septum pellucidum-Agenesie ($U = 141,0$; $p = 0,794$) mit einer sehr schwachen Effektstärke ($r = 0,04$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne Septum pellucidum-Agenesie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 0,53$; $p = 0,465$).

3.5.2.3 Empty sella

Für den Parameter „Empty sella“ liegen Daten von 40 Patienten vor. Bei 3 Patienten lag eine Empty sella vor, von diesen erfüllen 3 Patienten (100%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Empty sella nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 1,1 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 2,3 $\mu\text{g/l}$).

Bei 37 Patienten lag keine Empty sella vor, von diesen erfüllen 17 Patienten (46%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,3 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,2 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit Empty sella ($U = 5,0$ $p = 0,003$) mit einer moderaten Effektstärke ($r = 0,41$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne Empty sella keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 3,24$; $p = 0,072$).

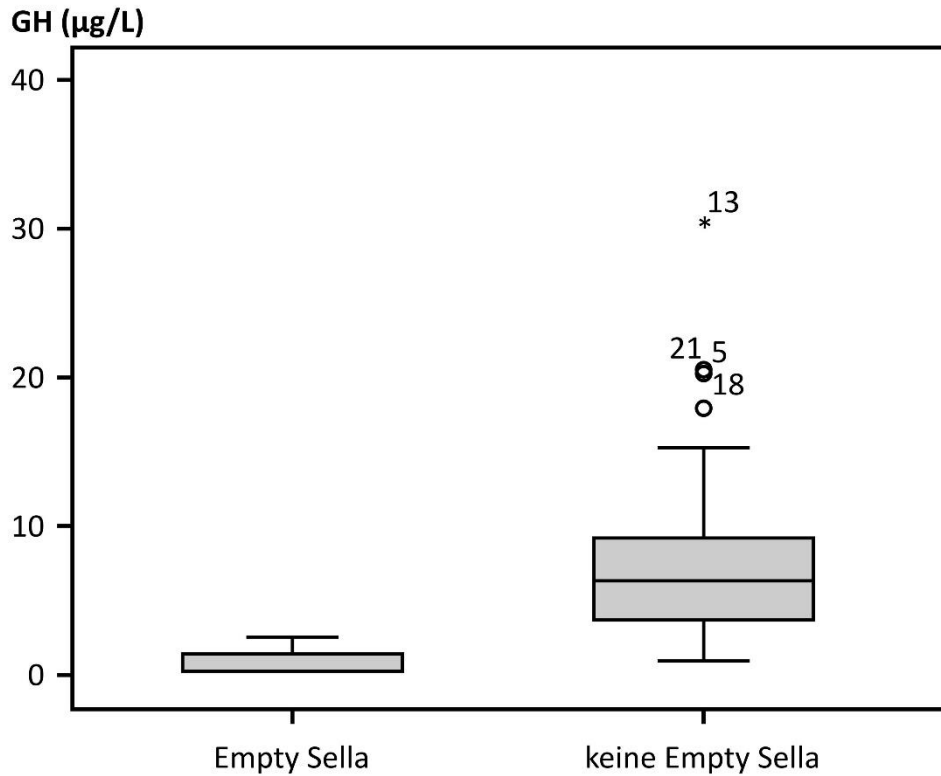


Abbildung 3-9: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne Empty sella

3.5.2.4 Schwere Hypophysenhypoplasie

Für den Parameter „Schwere Hypophysenhypoplasie“ liegen Daten von 38 Patienten vor. Bei 10 Patienten lag eine schwere Hypophysenhypoplasie vor, von diesen erfüllen 6 Patienten (60%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit schwerer Hypophysenhypoplasie normalverteilte GH-Werte ($p = 0,199$). Der Mittelwert des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $M = 3,7$ µg/l (SD = 2,1 µg/l).

Bei 28 Patienten lag keine schwere Hypophysenhypoplasie vor, von diesen erfüllen 12 Patienten (43%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,7$ µg/l (Range von 1,2 bis 30,4 µg/l).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit schwerer Hypophysenhypoplasie ($U = 76,0$; $p = 0,034$) mit einer moderaten Effektstärke ($r = 0,34$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne schwere Hypophysenhypoplasie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 0,87$; $p = 0,351$).

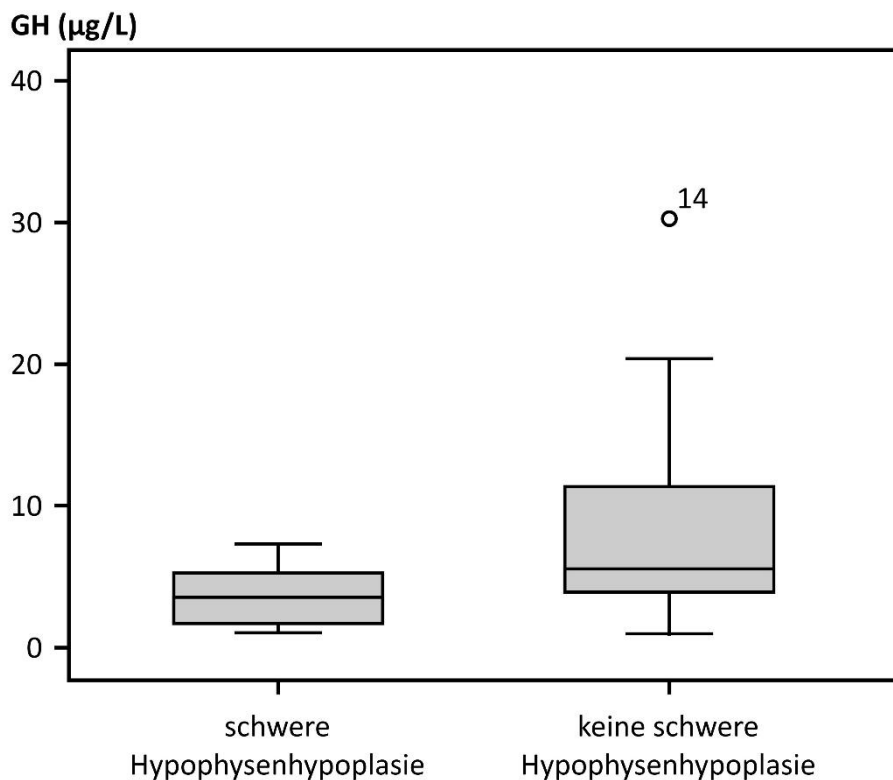


Abbildung 3-10: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne schwere Hypophysenhypoplasie

3.5.2.5 Optikushypotrophie oder -atrophie

Für den Parameter „Optikushypotrophie oder -atrophie“ liegen Daten von 40 Patienten vor. Bei 10 Patienten lag eine Optikushypotrophie oder -atrophie vor, von diesen erfüllen 6 Patienten (60%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf

Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit einer Optikushypotrophie oder -atrophie nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,005$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 4,0 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,2 bis 17,9 $\mu\text{g/l}$).

Bei 30 Patienten lag keine Optikushypotrophie oder -atrophie vor, von diesen erfüllen 14 Patienten (47%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,4 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied der GH-Werte der beiden Untergruppen mit und ohne Optikushypotrophie oder -atrophie ($U = 118,0$; $p = 0,331$) mit einer schwachen Effektstärke ($r = 0,16$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne Optikushypotrophie oder -atrophie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenen Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 0,53$; $p = 0,465$).

3.5.2.6 Keine MRT-Auffälligkeiten

Für den Parameter „Keine MRT-Auffälligkeiten“ liegen Daten von 40 Patienten vor. Bei 8 Patienten lagen keine MRT-Auffälligkeiten vor, von diesen erfüllt 1 Patient (13%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen ohne MRT-Auffälligkeiten nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,023$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 9,3 \mu\text{g/l}$ (Range von 4,4 bis 30,4 $\mu\text{g/l}$).

Bei 32 Patienten lagen MRT-Auffälligkeiten vor, von diesen erfüllen 19 Patienten (59%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte (p

<0,001). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 4,3 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis $20,6 \mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit MRT-Auffälligkeiten ($U = 208,0$; $p = 0,005$) mit einer moderaten Effektstärke ($r = 0,43$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in der Gruppe der Neugeborenen mit MRT-Auffälligkeiten einen signifikant höheren Anteil an Neugeborenen, die die Kriterien des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels erfüllen ($\chi^2 = 5,62$; $p = 0,018$). Bezüglich der Odds Ratio war die Wahrscheinlichkeit eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels in der Gruppe mit MRT-Auffälligkeiten 10,2-mal höher.

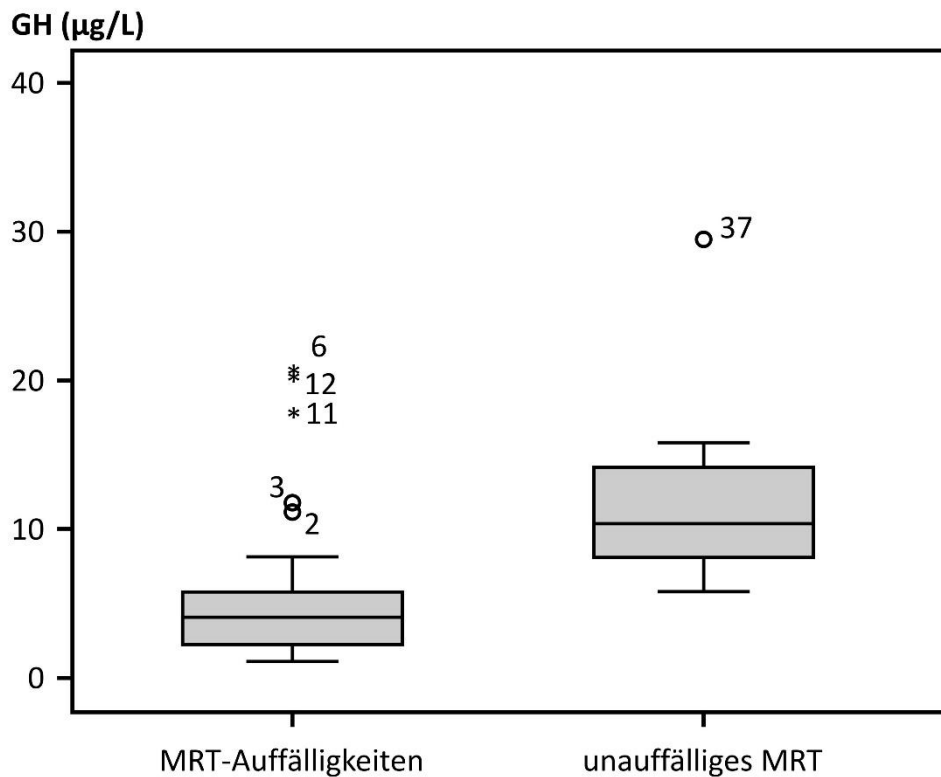


Abbildung 3-11: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne MRT-Auffälligkeiten

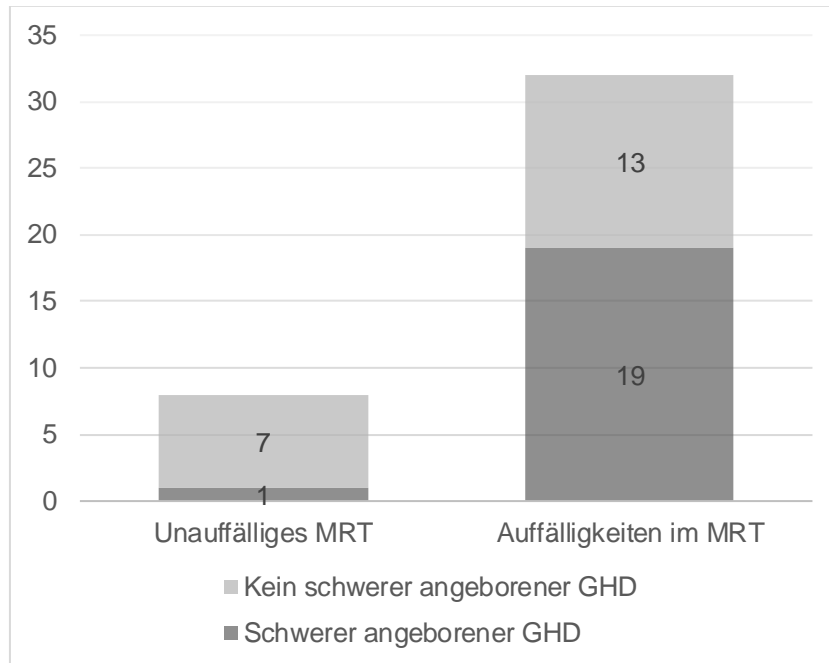


Abbildung 3-12: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit unauffälligem MRT und mit MRT-Auffälligkeiten

3.5.3 Laborbefunde

3.5.3.1 TSH-Mangel

Für den Parameter „TSH-Mangel“ liegen Daten von 44 Patienten vor. Bei 22 Patienten lag ein TSH-Mangel vor. Bei allen 22 Patienten wurde der fT4-Wert angegeben, er lag im Median bei $med = 9,0$ pmol/l (Range von 0,1 bis 824 pmol/l).

Von diesen Patienten erfüllen 17 (77%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit TSH-Mangel nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 3,5$ µg/l (Range von 1,1 bis 11,7 µg/l).

Bei 22 Patienten lag kein TSH-Mangel vor, bei 13 dieser Patienten wurde ein fT4-Wert angegeben mit einem Median von $med = 18,0$ pmol/l (Range von 0,0 bis 1866 pmol/l).

Von den Patienten ohne TSH-Mangel erfüllen 2 Patienten (9%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,011$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 8,7 \mu\text{g/l}$ (Range von 3,0 bis $30,4 \mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit TSH-Mangel ($U = 39,0$, $p < 0,001$) mit einer starken Effektstärke ($r = 0,72$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in der Gruppe der Neugeborenen mit TSH-Mangel einen signifikant höheren Anteil an Neugeborenen, die die Kriterien des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels erfüllen ($\chi^2 = 20,84$; $p < 0,001$). Bezüglich der Odds Ratio war die Wahrscheinlichkeit eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels in der Gruppe mit TSH-Mangel 34,0-mal höher.

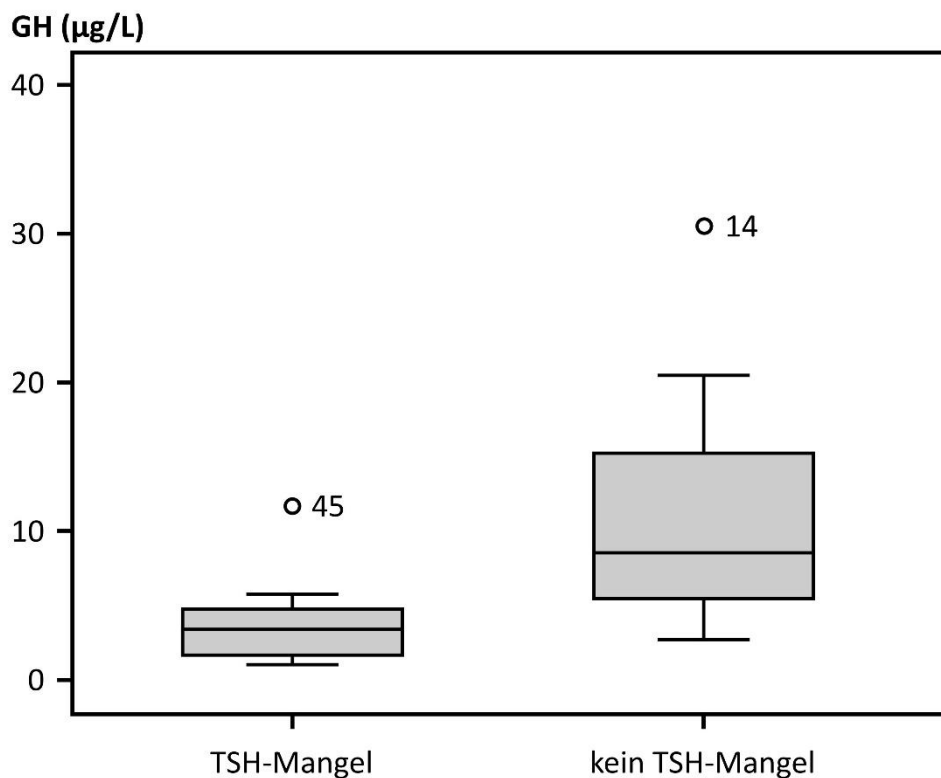


Abbildung 3-13: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne TSH-Mangel

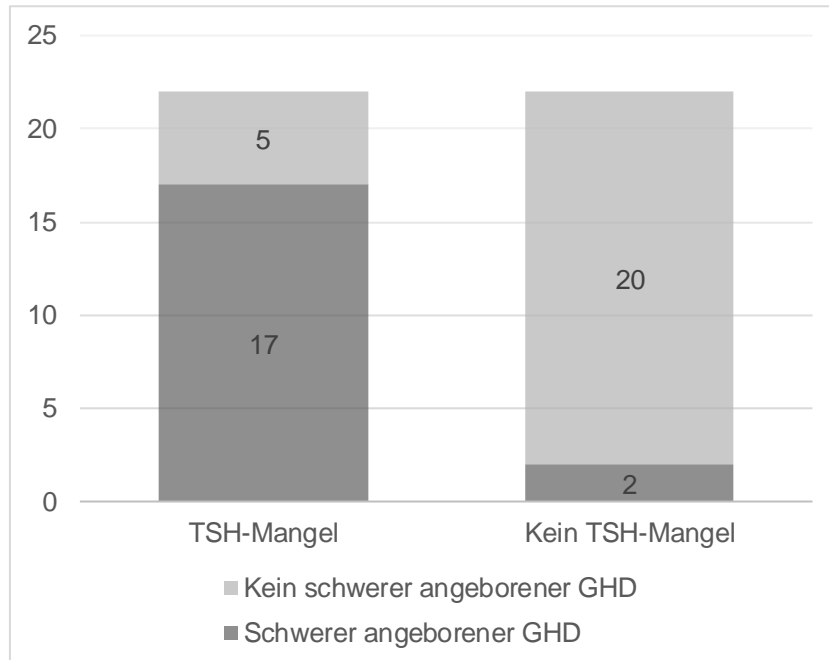


Abbildung 3-14: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne TSH-Mangel

3.5.3.2 ACTH-Mangel

Für den Parameter „ACTH-Mangel“ liegen Daten von 40 Patienten vor. Bei 26 Patienten lag ein ACTH-Mangel vor, davon wurde bei 25 Patienten der Cortisolwert angegeben mit einem Median von $med = 0,8 \mu\text{g/dl}$ (Range von 0,0 bis 7,6 $\mu\text{g/dl}$).

Von den Patienten mit ACTH-Mangel erfüllen 18 Patienten (69%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit ACTH-Mangel nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,003$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 4,2 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,1 bis 15,4 $\mu\text{g/l}$).

Bei 14 Patienten lag kein ACTH-Mangel vor, der Cortisolwert wurde hier bei neun Patienten angegeben und lag im Median bei $med = 6,8 \mu\text{g/dl}$ (Range von 1,5 bis 29,3 $\mu\text{g/dl}$).

Von den Patienten ohne ACTH-Mangel erfüllen 2 Patienten (14%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,011$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 5,8 \mu\text{g/l}$ (Range von 1,8 bis 20,4 $\mu\text{g/l}$).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit ACTH-Mangel ($U = 91,0$; $p = 0,009$) mit einer moderaten Effektstärke ($r = 0,41$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in der Gruppe der Neugeborenen mit ACTH-Mangel einen signifikant höheren Anteil an Neugeborenen, die die Kriterien des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels erfüllen ($\chi^2 = 10,99$, $p = 0,001$). Bezüglich der Odds Ratio war die Wahrscheinlichkeit eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels in der Gruppe mit rezidivierenden Hypoglykämien 13,5-mal höher.

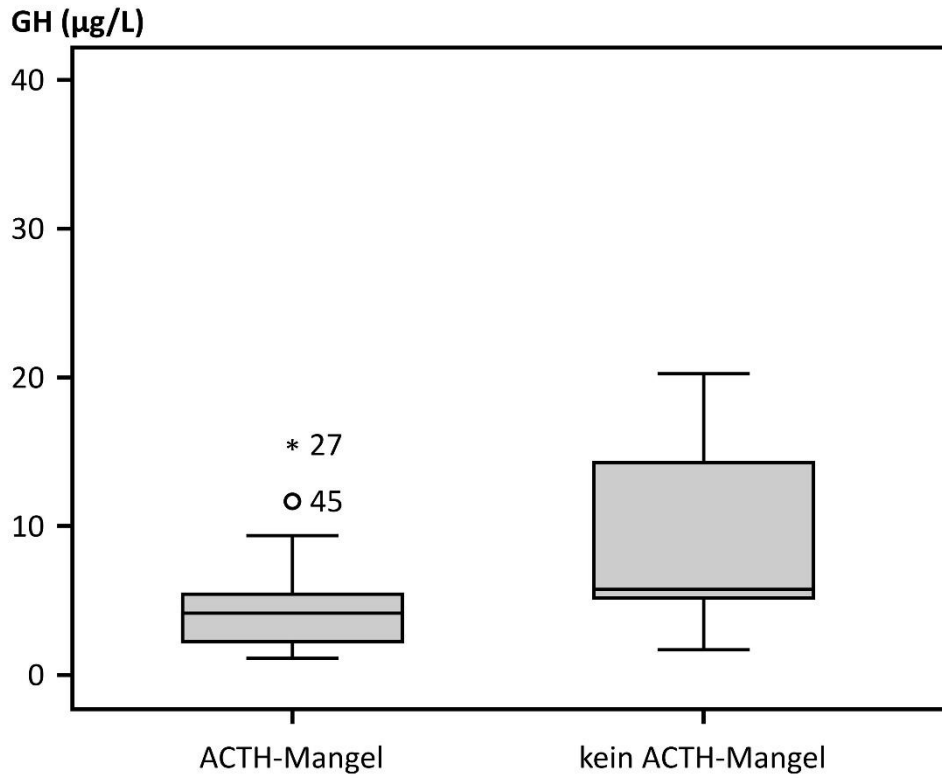


Abbildung 3-15: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne ACTH-Mangel

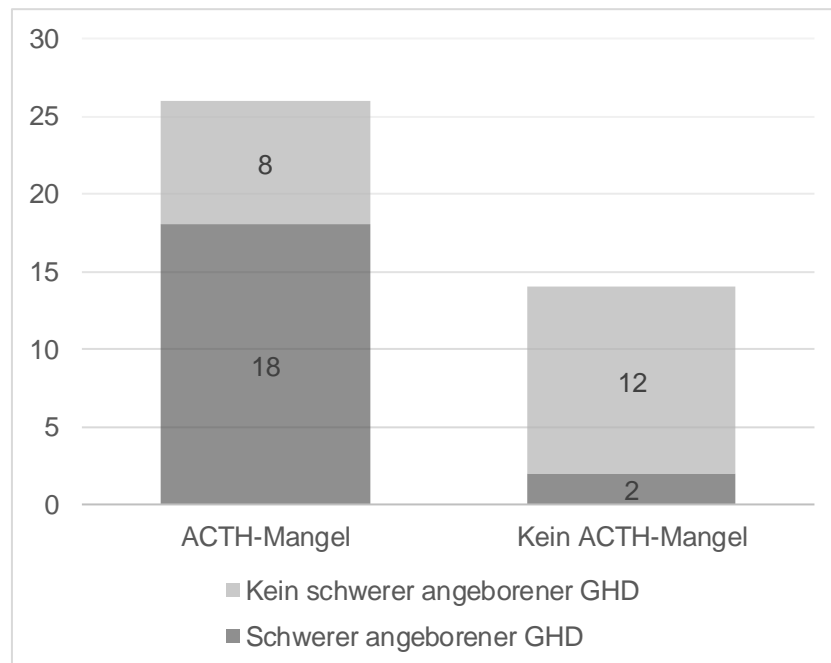


Abbildung 3-16: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne ACTH-Mangel

3.5.3.3 Gonadotropin-Mangel

Für den Parameter „Gonadotropin-Mangel“ liegen Daten von 32 Patienten vor. Bei 12 Patienten lag ein Gonadotropin-Mangel vor, bei neun davon wurde der Testosteron-Wert angegeben mit einem Median von $med = 4$ ng/dl (Range von 0 bis 43 ng/dl).

Von den Patienten mit Gonadotropin-Mangel erfüllen 7 (58%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte bei den Neugeborenen mit Gonadotropin-Mangel nicht normalverteilte GH-Werte ($p < 0,001$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 3,2$ µg/l (Range von 1,1 bis 30,4 µg/l).

Bei 20 Patienten lag kein Gonadotropin-Mangel vor, bei acht dieser Patienten wurde eine Angabe zum Testosteron-Wert gemacht. Dieser lag im Median bei $med = 75$ ng/dl (Range von 0 bis 181 ng/dl).

Von den Patienten ohne Gonadotropin-Mangel erfüllen 6 (30%) die Kriterien für einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. In dieser Gruppe zeigte der Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilte GH-Werte ($p = 0,045$). Der Median des GH-Werts lag in dieser Gruppe bei $med = 6,8$ µg/l (Range von 1,2 bis 20, µg/l).

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte signifikant niedrigere GH-Werte in der Untergruppe mit Gonadotropin-Mangel ($U = 49,0$; $p = 0,005$) mit einer moderaten Effektstärke ($r = 0,49$).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte in den beiden Untergruppen mit und ohne Gonadotropin-Mangel keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Neugeborenen mit schwerem angeborenen Wachstumshormonmangel ($\chi^2 = 2,50$; $p = 0,114$).

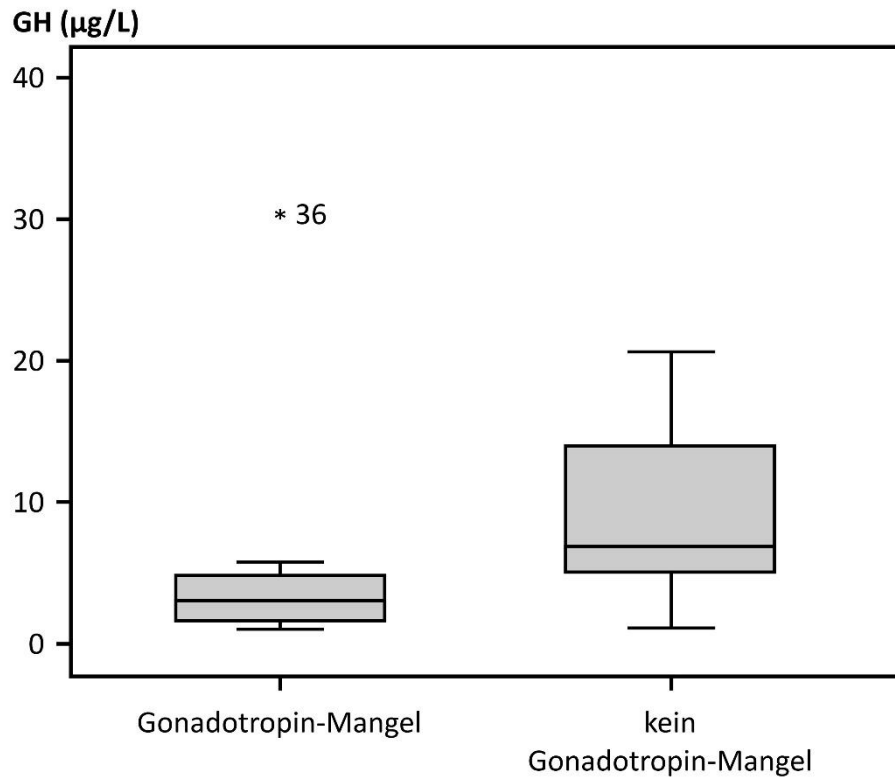


Abbildung 3-17: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne Gonadotropin-Mangel

4 Diskussion

Seit 2010 besteht bei einem klinischen Verdacht auf einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel die Möglichkeit, im Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen den Wachstumshormongehalt aus der Neugeborenen-Screeningkarte zu bestimmen. Diese Option wurde zwischen 2010 und 2018 in 110 Fällen genutzt. Da die Erkrankung sehr selten ist, basierte der von Binder et al 2010 bestimmte Cut-off-Wert von 7,0 µg/L auf niedrigen Fallzahlen und auf Messwerten von mehreren Wochen alten Neugeborenen. Ziel dieser Studie war die Überprüfung des Cut-off-Wertes anhand der retrospektiven Auswertung der klinischen, radiologischen und laborchemischen Daten der Patienten, deren GH-Wert seit 2010 in Tübingen aus der Screeningkarte bestimmt wurde. Des Weiteren sollten die erhobenen GH-Werte der an schwerem angeborenen Wachstumshormonmangel erkrankten und nicht erkrankten Kinder verglichen werden und die jeweiligen Geburtsparameter einander gegenüber gestellt werden.

Die Patienten wurden anhand strenger klinischer, radiologischer und laborchemischer Kriterien in die Gruppen „An schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankt“ und „Nicht an schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankt“ eingeteilt. Mit den GH-Werten der Betroffenen und den GH-Werten einer großen Population an gesunden Neugeborenen aus der Studie von Binder et al aus 2010 wurde eine ROC Curve Analyse durchgeführt. Diese ergab einen optimalen Cut-Off-Wert bei 7,0 µg/L mit einer Sensitivität von 90,0% und einer Spezifität von 98,7%. Somit konnte der bisher angewandte Cut-off-Wert bestätigt werden, eine Anpassung ist anhand unserer Daten nicht erforderlich. Eine weitere Steigerung der Sensitivität durch Anheben des Cut-off-Wertes würde die Spezifität senken. Dies wäre bei einer Screeninguntersuchung möglicherweise sinnvoll, nicht jedoch bei einer Labodiagnostik zur Erhärtung eines klinischen Verdachts wie in diesem Fall.

Bei der Betrachtung der Daten der Neugeborenen der Gruppe „Ohne schweren angeborenen Wachstumshormonmangel“ ist zu beachten, dass es sich hierbei

nicht um eine Gruppe gesunder Neugeborener handelt. Klinische Auffälligkeiten verschiedener Ätiologie haben die behandelnden Ärzte veranlasst, die Neugeborenen-Screeningkarte zur Messung des GH-Wertes nach Tübingen zu senden. Aus diesem Grund wurde zur Ermittlung des Cut-Off-Wertes die GH-Werte der Gruppe "An schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankt" den GH-Werten der gesunden Neugeborenen aus der vorangegangenen Arbeit (Binder et al., 2010) gegenüber gestellt.

Der Vergleich der Geburtsparameter der Gruppe mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel und der Gruppe, welche die Kriterien hierfür nicht erfüllte, zeigt erneut, dass der schwere angeborene Wachstumshormonmangel sich nicht primär durch Geburtsgewicht oder Geburtslänge äußert. Rezidivierende Hypoglykämien stehen als Leitsymptom im Vordergrund.

Ein Vergleich der Geburtsparameter ergab in der Gruppe mit schwerem angeborenem GHD bei Kopfumfang und Körperlänge Werte innerhalb des Normbereichs, das Geburtsgewicht lag leicht unterhalb des Referenzbereichs. Bei Vorliegen von Mikropenis, Ektopie der Neurohypophyse, Empty sella, schwere Hypophysenhypoplasie, TSH-Mangel, ACTH-Mangel oder Gonadotropin-Mangel zeigte sich ein signifikant niedrigerer GH-Wert.

Ein Vergleich der angegebenen IGF-1-Konzentrationen ergab in der Gesamtkohorte denselben Median wie in der Gruppe mit schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel, was die Schwächen der IGF-1-Messung als Surrogatparameter für schweren angeborenen Wachstumshormonmangel erneut unterstreicht.

Um die Unterscheidung vornehmen zu können, ob die Patienten der Studie an schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankt waren oder nicht, war die Einführung von Diagnosekriterien notwendig. Die Übernahme der Diagnose der behandelnden Ärzte ohne definierte diagnostische Kriterien hätte zu Uneinheitlichkeit geführt. Durch die Festlegung der Kriterien sind jedoch auch

einige gezeigte Zusammenhänge im Aufbau der Studie begründet. Ein Zusammenhang zwischen einem festgelegten obligaten Diagnosekriterium der rezidivierenden Hypoglykämien und der Wahrscheinlichkeit, in die Gruppe der an schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel Erkrankten eingeordnet zu werden ist logisch, birgt jedoch keinen Erkenntnisgewinn. Das Vorliegen der weiteren Diagnosekriterien war nicht obligat, somit ist ein Zusammenhang aussagekräftiger, jedoch unter Vorbehalt zu betrachten.

Ähnliche auf einen schweren Wachstumshormonmangel hinweisende Kriterien wurden auch von anderen Autoren genannt: Parks nannte 2018 eine auffällige Familienanamnese, Fehlbildungen von Auge oder Gehirn, Beckenendlage, Mikropenis, Hypoglykämie und Cholestase als Indikation zur weiteren Diagnostik bei Verdacht auf kongenitalen Hypopituitarismus mittels MRT und Labordiagnostik (Parks, 2018). Ogilvy-Stuart nannte Hypoglykämien, Mikropenis und prolongierte direkte Hyperbilirubinämie als Hauptsymptome des angeborenen Wachstumshormonmangels (Ogilvy-Stuart, 2003).

Kurtoğlu betonte 2019, dass neben Mittelliniendefekten oder Fehlbildungen von Auge oder Genital häufig unspezifische Symptome wie Hypoglykämie, Hyponatriämie ohne Hyperkaliämie, Cholestase oder prolongierter Ikterus, Lethargie, Apnoen, Nervosität, Krampfanfälle, Gedeihstörung, Temperaturinstabilität, wiederholte Sepsen oder Kreislaufinstabilität auftreten.

In derselben Publikation wird die GH-Messung in der spontanen Hypoglykämie als adäquate diagnostische Vorgehensweise genannt (Kurtoğlu et al., 2019). Dies wurde 1963 als spezifischer Test für Wachstumshormonmangel vorgestellt (Roth et al., 1963), seither konnte allerdings gezeigt werden, dass diese Form der Diagnostik einen niedrigen positiven prädiktiven Wert hat und somit nicht aussagekräftig ist (Crofton and Midgley, 2004). Auch eine durch Hungerversuch herbeigeführte Hypoglykämie hat in der Wachstumshormonmangel-Diagnostik keinen Stellenwert (Kelly et al., 2008).

Die Arbeitsgruppe um Dominguez-Menendez publizierte 2019 eine Fall-Kontroll-Studie, in der der GH-Gehalt der Screeningkarte mit der vorgestellten Methode

bestimmt wurde und die Werte von sieben Kindern mit isoliertem Wachstumshormonmangel oder einem kombinierten Hypopituitarismus mit den Werten gesunder kleingewachsener Kinder verglichen wurden (Dominguez-Menendez et al., 2019). Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied in den GH-Werten. Es ist anzumerken, dass die Neugeborenen-Screeningkarten vor der GH-Messung im Median 60 Monate bei Raumtemperatur gelagert wurden. Binder et al. zeigten 2011, dass bei der Lagerung der Trockenblutkarten bei 6°C der GH-Gehalt der Karte mit der Zeit signifikant abnimmt (Binder et al., 2011). Bei einer Lagerung bei Raumtemperatur ist von einer noch stärkeren Abnahme des GH-Gehalts auszugehen. Passend dazu ergaben die Messungen der chilenischen Arbeitsgruppe insgesamt sehr niedrige GH-Werte, alle Werte lagen unter 7 µg/L.

Des Weiteren wurde in diesem Projekt die Gruppe der Betroffenen gemischt aus Patienten mit multiplen Hypophysenausfällen und Patienten mit isoliertem GH-Mangel. Die vorgestellte Methode ist ein gutes Instrument zur Diagnostik des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels, der in den meisten Fällen mit multiplen Hypophysenausfällen einhergeht. Ein idiopathischer isolierter Wachstumshormonmangel hingegen führt in der Regel erst in der Kindheit zu Symptomen und ist in den ersten Lebensstagen mit dieser Methode noch nicht detektierbar (Binder et al., 2011).

An der Universitätsklinik Tübingen wurde eine weitere Studie zur Bestimmung der Wachstumshormon-Werte aus der Neugeborenen-Screeningkarte bei Frühgeborenen ohne Verdacht auf GH-Mangel durchgeführt (Binder et al., 2020). Hierbei wurden die GH-Werte von 151 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 34+0 bis 36+9 Wochen sowie von 130 jungen Reifgeborenen mit einem Gestationsalter von 37+0 bis 37+9 Wochen bestimmt. Wie erwartet lagen die GH-Werte der Frühgeborenen diskret über denen von Reifgeborenen, das 95% Referenzintervall lag zwischen 7,6 und 47,1 µg/L und damit 0,6 µg/L über dem für Reifgeborene vorgestellten Cut-Off-Wert.

Als Schwäche der vorgestellten Studie ist das retrospektive Design anzuführen. Weiterhin ist die Datenerhebung abhängig von der diagnostischen Vorgehensweise und Einschätzung von 24 verschiedenen behandelnden Ärzten. Die MRT-Befunde wurden von verschiedenen radiologischen Abteilungen ausgewertet, die Bestimmungen von Bilirubin sowie von IGF-1, fT4, Cortisol und Testosteron in unterschiedlichen Laboren durchgeführt.

Als Stärke dieser Studie ist hervorzuheben, dass die GH-Messungen aus der Neugeborenen-Screeningkarte vollständig reproduzierbar im selben Labor mit einem kommerziell erhältlichen Assay durchgeführt wurden. Die Messmethode wurde ausführlich dargestellt, sie könnte problemlos in anderen Laboren durchgeführt werden. Zu betonen ist hierbei die Notwendigkeit, die Trockenblutkarte bis zur Messung bei 6°C zu lagern und das Alter der Karte bei der Ermittlung des GH-Werts zu berücksichtigen.

Insgesamt stellt die vorgestellte Möglichkeit zur Messung des GH-Wertes aus der Neugeborenen-Screeningkarte eine gute Möglichkeit zur Verbesserung der Diagnostik des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels dar. Bei klinischem Verdacht auf diese seltene Erkrankung und in Kombination mit magnetresonanztomographischer und weiterer laborchemischer Diagnostik bietet die Messung des Wachstumshormonmangels aus der Trockenblutkarte die Option innerhalb weniger Tage die Verdachtsdiagnose zu erhärten. Die frühzeitige Diagnosestellung ist bei diesem Krankheitsbild enorm wichtig, um mit der Wachstumshormon-Substitution zu beginnen und weitere lebensbedrohliche Hypoglykämien zu vermeiden.

Die Bestimmung von GH aus der Neugeborenen-Screeningkarte ist nicht sinnvoll als Screening, hierfür wäre eine extrem hohe Sensitivität erforderlich, die das aktuelle Testverfahren nicht bieten kann. Sie ist jedoch überaus hilfreich, wenn der klinische Verdacht auf einen schweren angeborenen Wachstumshormonmangel besteht und die Diagnose laborchemisch gesichert werden soll. Dieser sollte aufkommen bei Neugeborenen mit rezidivierenden Hypoglykämien, insbesondere wenn weitere Hormonausfälle bestehen. Diese

können sich klinisch beispielsweise durch eine Cholestase, bei Jungen durch genitale Auffälligkeiten wie Mikropenis oder Kryptorchidismus zeigen. Die Diagnose sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden, wenn eine kernspintomographische Bildgebung Fehlbildungen zeigt, die häufig mit Störungen der Hypophyse einhergehen.

Die vorgestellte Studie konnte zeigen, dass der bisher genutzte Cut-Off-Wert von 7,0 µg/l anhand einer größeren Population von betroffenen Probanden validiert werden konnte.

Die diagnostische Möglichkeit der GH-Messung aus der Neugeborenen-Screeningkarte hat bereits 2014 Eingang in die deutsche Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter gefunden. Der damals postulierte Cut-Off-Wert konnte nun bestätigt werden. Es bleibt zu hoffen, dass sie dabei helfen kann, an schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel erkrankte Neugeborene frühzeitig einer adäquaten Therapie zuzuführen. (Binder et al., 2020)

5 Zusammenfassung

Der schwere angeborene Wachstumshormonmangel ist eine seltene Erkrankung des hypophysären Systems. Sie ist häufig mit magnetresonanztomographisch nachweisbaren Fehlbildungen und weiteren Hormonausfällen assoziiert. Die Ätiologie bleibt häufig ungeklärt, bei einem zunehmenden Teil der Patienten können genetische Mutationen als Ursache festgestellt werden.

Symptomatisch wird die Erkrankung hauptsächlich durch rezidivierende Hypoglykämien, die hypoglykämische Krampfanfälle zur Folge haben können und eine vitale Bedrohung für die Neugeborenen darstellen. Die Vermeidung dieser Ereignisse ist das primäre Ziel der frühestmöglich nach Diagnosestellung zu beginnenden Substitutionstherapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon.

Die Diagnostik des schweren angeborenen Wachstumshormonmangels stellt die Behandler vor große Herausforderungen, denn die im höheren Alter etablierten Hormonstimulationstests sind bei Neugeborenen kontraindiziert. Die Aussagekraft der alleinigen Bestimmung des Wachstumshormonspiegels im peripheren Blut ist aufgrund der zirkadianen Rhythmik der Sekretion des Hormons stark eingeschränkt.

Seit 2010 besteht die Möglichkeit, bei Verdacht auf schweren angeborenen Wachstumshormonmangel im Endokrinologischen Labor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen eine Bestimmung des Wachstumshormonmangels aus der Neugeborenencreeningkarte zu veranlassen. Das Blut für diese Trockenblutkarte wird im Alter von 36 bis 72 Stunden nach Geburt gewonnen. In diesem Zeitfenster besteht eine physiologische GH-Übersekretion, welche den technischen Nachweis und eine standardisierte Testung unabhängig der zirkadianen Rhythmik ermöglicht.

Die Beurteilung der Testergebnisse der bisher nach Tübingen gesandten Neugeborenencreeningkarten basierte auf den Vergleichswerten einer sehr kleinen Gruppe an erkrankten Probanden.

In der vorgestellten Studie wurden retrospektiv die GH-Werte aus den Neugeborenen-Screeningkarten sowie klinische, radiologische und laborchemische Parameter der Patienten erhoben, deren GH-Werte seit 2010 in Tübingen bestimmt wurden und deren Sorgeberechtigte ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. Bei 25 von 61 Patienten konnte durch Nachweis von rezidivierenden Hyoglykämien und mindestens einer definierten Malformation im Schädel-MRT oder zwei weiteren Hypophysenhormonausfällen die sichere Diagnose eines schweren angeborenen Wachstumshormonmangels gestellt werden. Fünf von ihnen waren frühgeboren und wurden aufgrund der bekannt höheren GH-Spiegel bei Frühgeborenen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die GH-Werte der verbliebenen 20 Patienten mit schwerem angeborenem GH-Mangel wurden den GH-Werten von 314 gesunden Neugeborenen gegenübergestellt. Eine ROC Curve Analyse ergab einen optimalen Cut-Off-Wert von 7,0 µg/l Wachstumshormon in der Screeningkarte.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt einen validen Cut-Off-Wert zur Beurteilung des Wachstumshormongehalts der Neugeborenen-Screeningkarte bei Verdacht auf schweren angeborenen Wachstumshormonmangel. Damit wurde diese nichtinvasive und schnelle Möglichkeit der Diagnostik weiter verbessert, um bei klinischem Verdacht auf schweren angeborenen GH-Mangel schnell Entscheidungshilfe zur Indikation einer GH-Substitutionstherapie zu leisten. (Binder et al., 2020).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der reifen Neugeborenen mit schwerem GH-Mangel (Binder et al., 2020).....	30
Tabelle 2: Charakteristika der reifen Neugeborenen ohne schweren GH-Mangel (Binder et al., 2020).....	31
Tabelle 3: IGF-1-Konzentration im Blut im Vergleich	32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: GH-Abnahme im Serum in den ersten beiden Lebensjahren (Ogilvy-Stuart, 2003).	9
Abbildung 2-1: Korrelation von GH in Serum und Screeningkarte (Langkamp et al., 2008).	22
<i>Abbildung 2-2: Abnahme des GH-Gehalts in Screeningkarte (Binder et al., 2011).</i>	25
Abbildung 3-1: Rücklauf.....	28
Abbildung 3-3: Klinische und morphologische Hypophysenausfälle	29
Abbildung 3-4: GH-Konzentrationen der Screeningkarten von 314 gesunden Neugeborenen und 20 Neugeborenen mit schwerem angeborenem GHD	33
Abbildung 3-5: ROC Plot Analyse für die Erkennung von schwerem angeborenem Wachstumshormonmangel.....	34
Abbildung 3-6: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne Cholestase	37
Abbildung 3-7: Verteilung der GH-Werte bei männlichen Neugeborenen mit und ohne Mikropenis	39

Abbildung 3-9: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne Ektopie der Neurohypophyse	41
Abbildung 3-11: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne Ektopie der Neurohypophyse	42
Abbildung 3-12: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne Empty sella	44
Abbildung 3-14: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne schwere Hypophysenhypoplasie	45
Abbildung 3-16: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne MRT-Auffälligkeiten	47
Abbildung 3-18: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit unauffälligem MRT und mit MRT-Auffälligkeiten	48
Abbildung 3-19: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne TSH-Mangel	49
Abbildung 3-21: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne TSH-Mangel	50
Abbildung 3-22: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne ACTH-Mangel	52
Abbildung 3-24: Häufigkeit eines schweren angeborenen GHD bei Neugeborenen mit und ohne ACTH-Mangel	52
Abbildung 3-25: Verteilung der GH-Werte bei Neugeborenen mit und ohne Gonadotropin-Mangel	54

6 Literaturverzeichnis

- ALATZOGLOU, K. S. & DATTANI, M. T. 2009. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev*, 85, 705-12.
- ARGUMEDO, G. S., SANZ, C. R. & OLGUÍN, H. J. 2012. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res*, 44, 79-85.
- AWMF 2014. S2e-Leitlinie 174/002 Aktualisierte Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Kurzfassung Stand 24.07.2014. AWMF.
- BIDLINGMAIER, M. & FREDA, P. U. 2010. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res*, 20, 19-25.
- BINDER, G., HETTMANN, S., WEBER, K., KOHLMULLER, D. & SCHWEIZER, R. 2011. Analysis of the GH content within archived dried blood spots of newborn screening cards from children diagnosed with growth hormone deficiency after the neonatal period. *Growth Horm IGF Res*, 21, 314-7.
- BINDER, G., WEBER, K., RIEFLIN, N., STEINRUCK, L., BLUMENSTOCK, G., JANZEN, N. & FRANZ, A. R. 2020. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 93, 305-311.
- BINDER, G., WEIDENKELLER, M., BLUMENSTOCK, G., LANGKAMP, M., WEBER, K. & FRANZ, A. R. 2010. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2219-26.
- BLUM, W. F., KLAMMT, J., AMSELEM, S., PFAFFLE, H. M., LEGENDRE, M., SOBRIER, M. L., LUTON, M. P., CHILD, C. J., JONES, C., ZIMMERMANN, A. G., QUIGLEY, C. A., CUTLER, G. B., JR., DEAL, C. L., LEBL, J., ROSENFELD, R. G., PARKS, J. S. & PFAFFLE, R. W. 2018. Screening a large pediatric cohort with GH deficiency for mutations in genes regulating pituitary development and GH secretion: Frequencies, phenotypes and growth outcomes. *EBioMedicine*, 36, 390-400.
- BROD, M., HOJBJERRE, L., ALOLGA, S. L., BECK, J. F., WILKINSON, L. & RASMUSSEN, M. H. 2017. Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. *Patient*, 10, 653-666.
- CAMACHO-HÜBNER, C. 2000. Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors in Childhood. In: FEINGOLD, K. R., ANAWALT, B., BOYCE, A., CHROUSOS, G., DE HERDER, W. W., DHATARIYA, K., DUNGAN, K., HERSHMAN, J. M., HOFLAND, J., KALRA, S., KALTSAS, G., KOCH, C., KOPP, P., KORBONITS, M., KOVACS, C. S., KUOHUNG, W., LAFERRÈRE, B., LEVY, M., MCGEE, E. A., MCLACHLAN, R., MORLEY, J. E., NEW, M., PURNELL, J., SAHAY, R., SINGER, F., SPERLING, M. A., STRATAKIS, C. A., TRENCE, D. L. & WILSON, D. P. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- CHIKANI, V. & HO, K. K. 2014. Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol*, 52, R107-23.
- CLEMMONS, D. R. 2011. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*, 57, 555-9.

- CROFTON, P. M. & MIDGLEY, P. C. 2004. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children. *Arch Dis Child*, 89, 472-8.
- DI IORGI, N., MORANA, G., ALLEGRI, A. E., NAPOLI, F., GASTALDI, R., CALCAGNO, A., PATTI, G., LOCHE, S. & MAGHNIE, M. 2016. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 30, 705-736.
- DIEZ, J. J., SANGIAO-ALVARELLOS, S. & CORDIDO, F. 2018. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci*, 19.
- DOMINGUEZ-MENENDEZ, G., CIFUENTES, L., GONZALEZ, C., LAGOS, M., QUIROGA, T., RUMIE, H., TORRES, C. & MARTINEZ-AGUAYO, A. 2019. [Growth hormone of dried blood spot for the diagnosis of growth hormone deficiency]. *Rev Chil Pediatr*, 90, 145-151.
- ESPOSITO, S., LEONARDI, A., LANCIOTTI, L., COFINI, M., MUZI, G. & PENTA, L. 2019. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med*, 17, 87.
- GASCO, V., CAPUTO, M., LANFRANCO, F., GHIGO, E. & GROTTOLI, S. 2017. Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 31, 13-24.
- GU, M. H., AMANDA, F. & YUAN, T. M. 2019. Brain Injury in Neonatal Hypoglycemia: A Hospital-Based Cohort Study. *Clin Med Insights Pediatr*, 13, 1179556519867953.
- HALMOS, T. & SUBA, I. 2019. [The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors]. *Orv Hetil*, 160, 1774-1783.
- HARNO, E., GALI RAMAMOORTHY, T., COLL, A. P. & WHITE, A. 2018. POMC: The Physiological Power of Hormone Processing. *Physiol Rev*, 98, 2381-2430.
- HATTORI, N. 2009. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res*, 19, 187-97.
- HAUFFA, B. P., LEHMANN, N., BETTENDORF, M., MEHLS, O., DORR, H. G., STAHNKE, N., STEINKAMP, H., SAID, E., RANKE, M. B. & GERMAN, K. B. M. O. S. G. 2007. Central laboratory reassessment of IGF-I, IGF-binding protein-3, and GH serum concentrations measured at local treatment centers in growth-impaired children: implications for the agreement between outpatient screening and the results of somatotrophic axis functional testing. *Eur J Endocrinol*, 157, 597-603.
- HERMAN, J. P., JULLIEN, N., GUILLEN, S., ENJALBERT, A., PELLEGRINI, I. & FRANC, J. L. 2012. Research resource: A genome-wide study identifies potential new target genes for POU1F1. *Mol Endocrinol*, 26, 1455-63.
- HONG, G. K., PAYNE, S. C. & JANE, J. A., JR. 2016. Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland. *Otolaryngol Clin North Am*, 49, 21-32.
- JENSEN, R. B., JEPPESEN, K. A., VIELWERTH, S., MICHAELSEN, K. F., MAIN, K. M., SKAKKEBAEK, N. E. & JUUL, A. 2005. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res*, 63, 15-21.
- JUUL, A. 2003. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Hormone & IGF Research*, 13, 113-170.
- JUUL, A., DALGAARD, P., BLUM, W. F., BANG, P., HALL, K., MICHAELSEN, K. F., MULLER, J. & SKAKKEBAEK, N. E. 1995. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II,

- IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 2534-42.
- KATO, Y., MURAKAMI, Y., SOHMIYA, M. & NISHIKI, M. 2002. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders. *Intern Med*, 41, 7-13.
- KAYEMBA-KAY'S, S., EPSTEIN, S., HINDMARSH, P., BURGUET, A., INGRAND, P. & HANKARD, R. 2011. Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children? *Ann Endocrinol (Paris)*, 72, 218-23.
- KELLY, A., TANG, R., BECKER, S. & STANLEY, C. A. 2008. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics*, 122, e522-8.
- KURTOĞLU, S., ÖZDEMİR, A. & HATIPOĞLU, N. 2019. Neonatal Hypopituitarism: Approaches to Diagnosis and Treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 11, 4-12.
- LAFRANCHI, S. H. 2011. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 2959-67.
- LANGKAMP, M., WEBER, K. & RANKE, M. B. 2008. Human growth hormone measurement by means of a sensitive ELISA of whole blood spots on filter paper. *Growth Horm IGF Res*, 18, 526-32.
- MARTARI, M. & SALVATORI, R. 2009. Diseases associated with growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) mutations. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 88, 57-84.
- MARTÍN-ESTAL, I., DE LA GARZA, R. G. & CASTILLA-CORTÁZAR, I. 2016. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) as a Novel Condition of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 170, 1-35.
- MEAZZA, C., PAGANI, S., TRAVAGLINO, P. & BOZZOLA, M. 2004. Effect of growth hormone (GH) on the immune system. *Pediatr Endocrinol Rev*, 1 Suppl 3, 490-5.
- MEHTA, A., HINDMARSH, P. C., STANHOPE, R. G., TURTON, J. P., COLE, T. J., PREECE, M. A. & DATTANI, M. T. 2005. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63, 223-31.
- MULLER, A., SCHOLZ, M., BLANKENSTEIN, O., BINDER, G., PFAFFLE, R., KORNER, A., KIESS, W., HEIDER, A., BIDLINGMAIER, M., THIERY, J. & KRATZSCH, J. 2011. Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment. *Clin Chem Lab Med*, 49, 1135-42.
- MURRAY, P. G., DATTANI, M. T. & CLAYTON, P. E. 2016. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*, 101, 96-100.
- NIKLISSON, A., ERICSON, A., FRYER, J. G., KARLBERG, J., LAWRENCE, C. & KARLBERG, P. 1991. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand*, 80, 756-62.
- OGILVY-STUART, A. L. 2003. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm Res*, 60, 2-9.
- OLARESCU, N. C., GUNAWARDANE, K., HANSEN, T. K., MØLLER, N. & JØRGENSEN, J. O. L. 2000. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. *In: FEINGOLD, K. R., ANAWALT, B., BOYCE, A., CHROUSOS, G., DE HERDER, W. W., DHATARIYA, K., DUNGAN, K., HERSHMAN,*

J. M., HOFLAND, J., KALRA, S., KALTSAS, G., KOCH, C., KOPP, P., KORBONITS, M., KOVACS, C. S., KUOHUNG, W., LAFERRÈRE, B., LEVY, M., MCGEE, E. A., MCLACHLAN, R., MORLEY, J. E., NEW, M., PURNELL, J., SAHAY, R., SINGER, F., SPERLING, M. A., STRATAKIS, C. A., TRENCE, D. L. & WILSON, D. P. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 165230* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://www.omim.org/entry/165230> [Accessed June 22, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 184429* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://omim.org/entry/184429> [Accessed June 23, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 313430* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://www.omim.org/entry/313430> [Accessed June 22, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 600037* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://omim.org/entry/600037> [Accessed June 23, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 600577* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://www.omim.org/entry/600577> [Accessed June 22, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 601802* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://www.omim.org/entry/601802> [Accessed June 22, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 602146* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://omim.org/entry/602146> [Accessed June 23, 2021].

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN OMIM®. *MIM Number: 602630* [Online]. Baltimore: John Hopkins University. Available: <https://omim.org/entry/602630> [Accessed June 23, 2021].

PARKS, J. S. 2018. Congenital Hypopituitarism. *Clin Perinatol*, 45, 75-91.

PEREZ MILLAN, M. I., BRINKMEIER, M. L., MORTENSEN, A. H. & CAMPER, S. A. 2016. PROP1 triggers epithelial-mesenchymal transition-like process in pituitary stem cells. *Elife*, 5.

ROTH, J., GLICK, S. M., YALOW, R. S. & BERSONSA 1963. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science*, 140, 987-8.

SAVENDAHL, L., BATTELINO, T., BROD, M., HOJBY RASMUSSEN, M., HORIKAWA, R., JUUL, R. V., SAENGER, P. & GROUP, R. S. 2020. Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children With GH Deficiency: Results From a Randomized Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 105.

SHALITIN, S., GAL, M., GOSHEN, Y., COHEN, I., YANIV, I. & PHILLIP, M. 2011. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*, 76, 113-22.

SIEBERT, D. M. & RAO, A. L. 2018. The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health*, 10, 419-426.

- SIZONENKO, P. C., CLAYTON, P. E., COHEN, P., HINTZ, R. L., TANAKA, T. & LARON, Z. 2001. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*, 11, 137-65.
- STIEG, M. R., RENNER, U., STALLA, G. K. & KOPCZAK, A. 2017. Advances in understanding hypopituitarism. *F1000Res*, 6, 178.
- VAN CAUTER, E. & PLAT, L. 1996. Physiology of growth hormone secretion during sleep. *J Pediatr*, 128, S32-7.
- WAGNER, I. V., PAETZOLD, C., GAUSCHE, R., VOGEL, M., KOERNER, A., THIERY, J., ARSENE, C. G., HENRION, A., GUETTLER, B., KELLER, E., KIESS, W., PFAEFFLE, R. & KRATZSCH, J. 2014. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol*, 171, 389-97.
- WRIGHT, N. M., NORTHINGTON, F. J., MILLER, J. D., VELDHUIS, J. D. & ROGOL, A. D. 1992. Elevated growth hormone secretory rate in premature infants: deconvolution analysis of pulsatile growth hormone secretion in the neonate. *Pediatr Res*, 32, 286-90.

7 Anhang

NEO-GHD

Sponsor: Prof. Gerhard Binder

Deckblatt zur Anonymisierung (wird abgetrennt)

Arztstempel:	
Patient:	
Geburtsdatum:	_ _ . _ _ . 20 _ _ T T M M J J

Patientennummer (Tübingen):

NEO-GHD

Sponsor: Prof. Gerhard Binder

Erfassungsbogen NEO-GHD	
Geburtsdatum <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . 20 <input type="text"/> <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . 20 <input type="text"/> <input type="text"/>
<small>T T M M J J</small>	Patientennummer (Tübingen):
Schwangerschaft und Geburt:	
Schwangerschaftsdauer <input type="text"/> <input type="text"/> Wochen + <input type="text"/> Tage	Geburtsgewicht <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g
Geburtsmodus <input type="checkbox"/> Spontan <input type="checkbox"/> Sectio <input type="checkbox"/> BEL	Geburtslänge <input type="text"/> <input type="text"/> cm Kopfumfang <input type="text"/> <input type="text"/> cm
Symptome:	
Rezidivierende Hypoglykämien	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Hypoglykämische Krampfanfälle	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Cholestase	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja dir. Bilirubin max. <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
Mikropenis	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Kryptorchidismus	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> einseitig <input type="checkbox"/> beidseitig
MRT-Befund:	
Kein MRT durchgeführt	<input type="checkbox"/> ja
Ektopie der Neurohypophyse	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Septum-pellucidum-Agenesie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Empty sella	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
schwere Hypophysenhypoplasie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Opticushypotrophie/atrophie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Unauffälliges MRT	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Nachgewiesene Hormonmangelzustände:	
Kein Hypopituitarismus	<input type="checkbox"/> ja Andere Diagnose?: _____
GH-Mangel	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja IGF-I <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> ng/ml
TSH-Mangel	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja fT4 <input type="text"/> <input type="text"/> pmol/l
ACTH-Mangel	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Cortisol <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> µg/dl
Gonadotropin-Mangel	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Testosteron <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/dl
Anzahl der Geburten pro Jahr in der Geburtsklinik <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Gerhard Binder durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Gerhard Binder.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Gerhard Binder eigenständig durchgeführt.

Die Messungen erfolgten durch Frau Karin Weber (MTA) im Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Gerhard Binder. In die statistische Auswertung wurden die Daten und Ergebnisse der Studie von Binder et al. aus dem Jahre 2010 einbezogen und deren Verwendung an den entsprechenden Stellen deutlich dargestellt.

Die Erstellung der Grafiken erfolgte in Zusammenarbeit mit Peter Weber.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Gerhard Binder verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 23.09.2022

9 Veröffentlichungen

Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR
- Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn - Clin Endocrinol
(Oxf) - 2020 - 93(3) - 305-311.

Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Franz A. OR10-02 Diagnosis of
Severe GH Deficiency in Newborns: New Reference Range for the Preterm and
Confirmation of the GH Cut-Off. J Endocr Soc. 2020 May 8;4(Suppl 1):OR10-
02.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Binder für die gute Betreuung und die stets motivierende und konstruktive Begleitung dieser Arbeit bedanken. Danke an Frau PD Laila Springer für die wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachterin. Weiterhin gilt mein Dank Karin Weber und dem Team des Hormonlabors der Kinderklinik Tübingen, welche die Messungen durchführen und mir stets hilfsbereit Auskunft gegeben haben sowie Cornelia Berg aus dem Sekretariat für die wertvollen Tipps beim Anfertigen der Anschreiben. Ich bedanke mich bei Herrn Peter Weber für die kompetente Unterstützung bei den Grafiken.

Mein herzlicher Dank gilt den teilnehmenden ärztlichen Kolleginnen und Kollegen deutschlandweit, die sich die Zeit genommen haben das Einverständnis der Familien einzuholen und die Fragebögen auszufüllen. Ich bedanke mich bei den Familien, die bereit waren an der Studie teilzunehmen und so dieses Projekt erst ermöglichten.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung. Mein Dank gilt meinem Mann Florian, der immer für mich da ist. Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden Simon, Leonie und Stephan bedanken, deren Geduld und Zuspruch mir sehr geholfen haben.