

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Department) Tübingen
Abteilung I
(Schwerpunkte: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. R. Handgretinger**

**Genotyp-Phänotyp-Korrelation beim
Silver-Russell-Syndrom**

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

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

**vorgelegt von
Ann-Katrin Cynthia Seidel
aus
Stuttgart**

2010

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter

Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter

Professor Dr. H. Salih

meiner Familie

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht in:

**Binder G, Seidel AK, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA,
Eggermann T, Ranke MB**

**“The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the
underlying epigenetic alteration.”**

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr; 93 (4):1402-7. Epub 2008 Jan. 2

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG	1
1.1	Das Silver-Russell-Syndrom (SRS).....	1
1.1.1	Die Klinik des SRS	1
1.1.2	Genetische Ätiologie des SRS	4
1.2	Die IGF-Achse und ihre Bedeutung für Wachstum und Entwicklung ..	10
1.2.1	Insulin-like growth factor I (IGF-I).....	10
1.2.2	Insulin-like growth factor II (IGF-II).....	11
1.2.3	IGF-Rezeptoren	12
1.2.4	Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP)	13
1.3	Wachstumshormon und Therapie.....	13
1.3.1	Das Wachstumshormon (WH)	13
1.3.2	Die Wachstumshormontherapie	14
1.4	Ziele	17
2	MATERIAL UND METHODEN	18
2.1	Material.....	18
2.1.1	Patienten.....	18
2.1.2	Einschlusskriterien	18
2.2	Methoden.....	19
2.2.1	Studienaufbau:.....	19
2.2.2	Erhebung der Daten.....	21
2.2.3	Charakterisierung der Patienten	21
2.2.4	Statistik	24

INHALTSVERZEICHNIS

3	ERGEBNISSE	27
3.1	Genotypisierung	27
3.2	Geschlechterverteilung	29
3.3	Auxologie	29
3.4	Klinische Charakterisierungen der Patienten	32
3.4.1	Besuchte Erziehung- und Bildungseinrichtung.....	35
3.5	Wachstum und Therapie	35
3.5.1	Alter bei Therapiebeginn	35
3.5.2	Dosis des WH	36
3.5.3	Größe unmittelbar vor Beginn der WH-Therapie.....	36
3.5.4	Entwicklung der Größe während 2 Jahren WH-Therapie.....	38
3.5.5	Entwicklung des Gewichts über 2 Jahre WH-Therapie	41
3.5.6	Entwicklung des BMI über 2 Jahre WH-Therapie	43
3.5.7	Die Entwicklung des Knochens - das Knochenalter	45
3.5.8	Pubertätsbeginn	47
3.6	Wachstumsfaktoren	48
3.6.1	Insulin-like growth factor I (IGF-I)	48
3.6.2	Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3).....	51
4	DISKUSSION	55
4.1	Genotypisierung	55
4.2	Klinische Merkmale und die Diagnose SRS	55
4.2.1	Die Diagnosestellung	56
4.2.2	Klinische Merkmale	58

INHALTSVERZEICHNIS

4.2.3	Auxologie	60
4.2.4	Bildung und Intelligenz	63
4.3	Intrauterines Wachstum und das IGF-System	65
4.3.1	Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)	65
4.3.2	Die Plazenta und das IGF-System	65
4.3.3	Die Plazenta und das Gen <i>IGF-II/H19</i> beim 11p15 SRS.....	66
4.4	Wachstum / Entwicklung und WH-Therapie.....	67
4.4.1	Fehlendes Postnatales Wachstum.....	67
4.4.2	Wachstumshormontherapie	67
4.5	Wachstumsfaktoren	73
4.5.1	Inadäquat erhöhte IGF-I-Werte	73
4.5.2	Mögliche Ursachen einer IGF-I-Insensitivität	73
5	ZUSAMMENFASSUNG	78
6	ANHANG.....	80
	Literaturverzeichnis.....	80
	Danksagung.....	94
	Lebenslauf	95

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

Abb. 1: Dargestellt sind die physiologischen Interaktionen zwischen Liganden und Rezeptoren der IGF-Signalkette (aus Smith et al., 2005). [Ins: Insulin; Insr: Insulin-Rezeptor].	12
Abb. 2: Verteilung der Genotypen aller Patienten mit SRS (angegeben sind die Anzahl der Patienten sowie der Prozentwerte).	28
Abb. 3: Verteilung der Genotypen aller genotypisierten Patienten (angegeben sind die Anzahl der Patienten sowie der Prozentwerte).	28
Abb. 4: Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen.	29
Abb. 5: Geburtsgewicht, Geburtslänge gegenüber Kopfumfang (Mittelwerte).	31
Abb. 6: Prozentuales Vorkommen der relativen Makrozephalie bei Geburt.	32
Abb. 7: SRS-typische Symptome dargestellt in prozentualer Häufigkeit.	33
Abb. 8: SRS-typische Symptome der Gruppe 11p15, mUPD7 und Idio im Vergleich.	34
Abb. 9: SRS-typische Symptome der Gruppe 11p15, mUPD7 und Idio im Vergleich.	34
Abb. 10: Mittelwerte der WH-Dosen zu Beginn der Therapie (WH0), im ersten (WH1) und im zweiten Jahr der WH-Therapie (WH2) angegeben in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	36
Abb. 11: Vorkommen von relativer Makrozephalie bei Therapiebeginn.	37
Abb. 12: Entwicklung der Größe über 2 Jahre WH-Therapie im Vergleich zur Geburtslänge (GL)	40
Abb. 13: Größengewinn als SDS-Wert im ersten (blau) und zweiten (violett) Therapiejahr.	41
Abb. 14: Entwicklung des Gewichts über 2 Jahre WH-Therapie (WH0, WH1, WH2) im Vergleich zum Geburtsgewicht (GG).	43
Abb. 15: Entwicklung des BMI über 2 Jahre WH-Therapie.	45
Abb. 16: Knochenalterretardierung in Jahren bei Beginn der Therapie (WH0) sowie nach 2 Jahren (WH2), negativ skaliert.	46
Abb. 17: IGF-I-Werte als SDS-Werte bei Therapiebeginn	50

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abb. 18: IGF-I-Werte als SDS-Werte nach einem Jahr Therapie.....	50
Abb. 19: IGF-I-Werte als SDS-Werte nach 2 Jahren Therapie.....	51
Abb. 20: IGFBP3-Werte als SDS-Werte vor Beginn der WH-Therapie.	53
Abb. 21: IGFBP3-Werte als SDS-Werte nach 1 Jahr WH-Therapie.....	53
Abb. 22: IGFBP3-Werte als SDS-Werte nach 2 Jahren WH-Therapie.	54

TABELLENVERZEICHNIS:

Tab. 1: Auxologie: Gestationsalter (SSW), Geburtsgewicht (GG), Geburtslänge (GL) und Kopfumfang (KU). Mit angegeben ist die Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.....	30
Tab. 2: SRS-typische Symptome geordnet nach Häufigkeit. Mit angegeben sind die Gesamtzahl der Patienten und die Anzahl derer, die vom jeweiligen Symptom betroffen waren.	33
Tab. 3: Verteilung der besuchten Erziehung- und Bildungseinrichtung aller Patienten mit SRS.....	35
Tab. 4: Alter bei Therapiebeginn. Mit angegeben ist die Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.....	35
Tab. 5: Größe und Gewicht vor Therapiebeginn.	37
Tab. 6: Größe zum Zeitpunkt vor Therapie (WHO) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) Therapie, angegeben als SDS-Wert. Größengewinn als SDS-Wertdifferenz im ersten und zweiten Therapiejahr sowie Zielgröße sind mit aufgeführt.	39
Tab. 7: Gewicht zum Zeitpunkt vor Therapie (WHO) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) Therapie, angegeben als SDS-Wert. Gewichtszunahme als SDS-Wertdifferenz im ersten und zweiten Therapiejahr sind mit aufgeführt. .	42
Tab. 8: BMI zum Zeitpunkt vor Therapie (WHO) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) Therapie, angegeben als SDS-Wert. BMI-Zunahme als SDS-Wertdifferenz im ersten und zweiten Therapiejahr sind mit aufgeführt.....	44

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 9: Knochenalterretardierung bei Therapiebeginn (WH0) sowie nach 2 Jahren (WH2) Therapie.....	46
Tab. 10: Pubertätsbeginn der Mädchen bei Bruststadium B2. Pubertätsbeginn der Jungen bei Hodenvolumen $\geq 4\text{ml}$ nach Marshall und Tanner (1969, 1970). [*Pubertätsbeginn der Normalbevölkerung nach Abassi, 1998].	47
Tab. 11: Anzahl der Kinder die in die Pubertät kamen und Anzahl der Kinder die eine pubertätsbremsende Therapie erhielten (E. Therapie), getrennt nach Mädchen und Jungen.....	48
Tab. 12: IGF-I-Werte als SDS-Werte bei Beginn der Therapie (WH0) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) WH-Therapie.....	49
Tab. 13: IGFBP3-Werte als SDS-Werte bei Beginn der Therapie sowie nach 1 und 2 Jahren Therapie.	52
Tab. 14: Prävalenz der wichtigsten Symptome des SRS. Verglichen werden die Ergebnisse der eigenen Studie im Vergleich zu Netchine et al.(2007), Wollmann et al. (1995) und Price et al. (1999). Nicht vorhandene Daten wurden mit „ - “ angegeben. [*allg. Kleinwuchs <1 SDS ; ** z.T. mit WH-Behandlung]	56
Tab. 15: Größenentwicklung als SDS-Wert im Verlauf von 2 Jahren WH-Therapie (WH0 bei Therapiestart; WH1 nach 1 Jahr; WH2 nach 2 Jahren). Die Zielgröße wurde anhand der Größe der Eltern berechnet.....	68
Tab. 16: Größe, IGF-I- sowie IGFBP3-Werte als SDS Werte im Vergleich	73

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

a	Jahr
11p15 SRS	Silver-Russell-Syndrom mit Epimutation in 11p15
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
CDKN1C	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C
DMR	Differentially methylated region
GG	Geburtsgewicht
GHRH	Growth hormone releasing hormone
GHRIF	Growth hormone releasing inhibiting factor
GL	Geburtslänge
<i>GRB10</i>	Growth factor receptor-bound protein
H19	Imprinted maternally expressed transcript
hGH	Humanes Wachstumshormon
ICR	Imprinting control region
Idio SRS	idiopathisches SRS
IGF	Insulin-like growth factor
IGF-I-R	Insulin-like growth factor receptor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
IR	Insulinrezeptor
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
KA	Knochenalter
KCNQ1	potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1
KCNQ1OT1	potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1; overlapping transcript 1 (non-protein coding)
kD	kilodalton
KU	Kopfumfang

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

mUPD7	Maternale uniparentale Disomie des Chromosoms 7
mUPD7 SRS	SRS mit maternaler uniparentaler Disomie des Chromosoms 7
MZ	Makrozephalie
N.S.	non significant
PCR	Polymerase chain reaction
rhGH	Rekombinantes humanes Wachstumshormon
SD	Standardabweichung
SDS	Standard deviation score
SGA	Small for gestational age
SRS	Silver-Russell-Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
WH	Wachstumshormon
WH0	Zeitpunkt unmittelbar vor Therapiebeginn
WH1	Zeitpunkt nach 1 Jahr WH-Therapie
WH2	Zeitpunkt nach 2 Jahren WH-Therapie
WH-Therapie	Wachstumshormontherapie

1 EINLEITUNG

1.1 Das Silver-Russell-Syndrom (SRS)

Die ersten Beschreibungen des Silver-Russell-Syndroms erfolgten 1953 durch Silver et al. und 1954 durch Russell: Als Hauptmerkmale zweier nicht verwandter Patienten betonte Silver die kongenitale Hemihypertrophie, die Kleinwüchsigkeit und die erhöhten Gonadotropinwerte im Urin. Russell hingegen stellte auf Basis von fünf Patienten vor allem die kraniofazialen Dysmorphien, die Asymmetrien der oberen Extremitäten und die intrauterine Wachstumsretardierung in den Vordergrund.

Mittlerweile wurden beide Definitionen aufgrund gemeinsamer Merkmale zu einem Syndrom zusammengefasst.

1.1.1 Die Klinik des SRS

Das Silver-Russell-Syndrom ist ein heterogenes Fehlbildungssyndrom, geprägt durch schwerwiegende intrauterine, sowie postnatale Wachstumsretardierung und einem charakteristischen Muster von Dysmorphien. Zu den Hauptmerkmalen zählen typische kraniofaziale Auffälligkeiten, wie relative Makrozephalie, eine prominente Stirn, ein kleines dreiecksförmiges Gesicht, sowie eine Mikrognathie und herabgezogene Mundwinkel. Ebenso sind Hemihypertrophien des Körpers, des Gesichts oder der Extremitäten, sowie Klino- und Brachydaktylie des kleinen Fingers typisch. Eine frühe Pubertät, psychomotorische Retardierung und muskuläre Hypotonie sind ebenfalls mögliche Ausprägungen beim Silver-Russell-Syndrom (Wollmann et al.1995, Price et al., 1999).

Seit 1950 wurden circa 400 Fälle von Patienten mit SRS veröffentlicht. Eine Inzidenz von 1 zu 3000 bis 1 zu 100 000 Geburten wird vermutet (Abu-Amero et al., 2008).

EINLEITUNG

1.1.1.1 Die Diagnose SRS

Die Diagnosestellung des Silver-Russell-Syndroms wird durch eine starke klinische Variabilität erschwert, so erstreckt sich die Ausprägung vom nahezu unauffälligen Kind mit prä- und postnatalem Minderwuchs, bis hin zum Vollbild des Syndroms. Zusätzlich können sich die SRS-typischen Gesichtszüge mit zunehmendem Alter verlieren.

Die Diagnosestellung des SRS wurde erleichtert durch die Einführung eines SRS-Scores (Netchine et al.2008). Die Diagnose SRS setzt eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) mit einer Geburtslänge oder einem Geburtsgewicht ≤ -2 SDS voraus. Zusätzlich müssen mindestens 3 von 5 Kriterien erfüllt werden:

1. postnatale Wachstumsretardierung
2. relative Makrozephalie
3. Körperasymmetrie
4. prominente Stirn
5. Ernährungsschwierigkeiten in der frühen Kindheit
und/ oder ein postnataler Body-Mass-Index (BMI) von ≤ -2 SDS

1.1.1.2 Die Intrauterine Wachstumsretardierung und der Verlauf des postnatalen Wachstums beim SRS

Die SRS-Kinder werden typischer Weise „small for gestational age“ geboren (SGA) (Wollmann et al., 1995). Definitionsgemäß spricht man beim Neugeborenen von SGA, wenn die Geburtsgröße oder das Geburtsgewicht mindestens 2 Standardabweichungen unterhalb der Wachstumskurve der Normalbevölkerung liegt. Als Ursache der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) vermuteten Wollmann et al. (1995) eine zunehmende Plazentainsuffizienz im Verlauf der Schwangerschaft. Bei 60- 85% der nicht syndromatischen SGA-Kinder kommt es im frühen Kleinkindalter zum Aufholwachstum. Dies ist beim SRS nicht der Fall. Kinder mit

EINLEITUNG

SRS wachsen typischerweise bis zum Beginn der Pubertät entlang der dritten Perzentile. In der Pubertät folgt nur ein geringer Wachstumsschub, so dass Jungen im Schnitt eine Endgröße von 150 cm und Mädchen eine Endgröße von 140 cm erreichen können.

Selten ist die Ursache des Kleinwuchses auf endokrinologische Defekte, wie zum Beispiel einen Wachstumshormonmangel oder einer Hypothyreose begründet (Cassidy et al., 1986; Stanhope et al., 1989).

1.1.1.3 Relative Makrozephalie

SRS-Patienten zeigen als typisches Merkmal bei Geburt eine relative Makrozephalie. Man spricht von einer relativen Makrozephalie, wenn ein Kind einen für das Alter im Normbereich liegenden Kopfumfang misst, aber eine deutlich kleinere Körpergröße aufweist. Dies bewirkt den klinischen Eindruck einer Makrozephalie.

1.1.1.4 Körperasymmetrien / Hemihypotrophien

Mehr als 50% der SRS-Patienten weisen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Körperasymmetrie auf (Wollmann et al., 1995). Die Asymmetrie kann Kopf, Gesicht, Rumpf oder Extremitäten betreffen. Dabei kann die Asymmetrie als Längendifferenz, Umfangsdifferenz, ungleicher Entwicklung oder Skoliose auftreten. Diese Veränderungen können in unterschiedlichen Zusammensetzungen und Ausprägungen auftreten. Als Ursache der Hemihypotrophie vermutet man ein chromosomales oder epigenetisches Mosaik.

1.1.1.5 Das Knochenalter (KA) beim Silver-Russell-Syndrom

Das Knochenalter ist ein Parameter für die Skelettreife, das anhand des Röntgenbildes der Handwurzelknochen nach Greulich und Pyle (1959) bestimmt wird. Die

EINLEITUNG

Skelettreife spiegelt die körperliche Entwicklung des Kindes wieder. Liegt ein kleinwüchsiges Kind mit dem Knochenalter weit zurück, so hat es eine bessere Prognose noch stärker zu wachsen, als ein Kind mit angepasstem Knochenalter. Das Knochenalter spielt ebenso eine wichtige Rolle für die Bestimmung des Pubertätsbeginns.

Beim Silver-Russell-Syndrom ist das Knochenalter der Kinder verzögert. Zwischen dem dritten und zehnten Lebensjahr liegt das Knochenalter bis zu drei Jahren im Rückstand (Wollmann et al., 1995). Mit der Pubertät passt sich das Knochenalter dem chronologischen Alter an, ohne dass sich das erhoffte Aufholwachstum einstellt.

1.1.1.6 Pubertät

13% der Silver-Russell-Patienten weisen eine frühe oder vorzeitiger Pubertät (Pubertas Präcox) auf (Hitchins et al. 2001). Ein pubertaler Wachstumsschub ist bei Jungen gering und bei Mädchen kaum zu beobachten (Wollmann et al., 1995).

1.1.2 Die genetische Ätiologie des SRS

Das SRS ist sowohl klinisch als auch genetisch ein heterogenes Fehlbildungssyndrom. Unterschiedliche Studien haben die genetische Ursache des SRS untersucht, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen: Es wurden autosomal dominante, autosomal rezessive und x-chromosomale Vererbungen beobachtet (Al-Fifi et al., 1996). Bei monozygoten Zwillingen wurde sowohl Diskordanz als auch Konkordanz beschreiben (Rimoin 1969; Samn et al. 1990).

Man identifizierte vereinzelt Chromosomenaberrationen, es konnte jedoch kein einheitlicher Aberrationstypus bestimmt werden (Hitchins et al., 2001):

Zwei Patienten mit Ringchromosom 15 [r(15)] zeigten einen eindeutigen Phänotyp des Silver-Russell-Syndroms. Bei einem dieser Patienten konnte eine hemizygoten Deletion des im Wachstumsprozess involvierten *IGF-1-R* Gens (insulin-like growth

EINLEITUNG

factor I receptor) festgestellt werden, doch die Lokalisation wurde in den darauf folgenden Mutationsanalysen nicht als Kandidatengen des SRS bestätigt (Eggermann et al., 2005).

Anomalien im Chromosom 8 und 18 wurden bei SRS-Patienten und bei SRS ähnlichen Patienten beobachtet, jedoch schienen das gemeinsame Auftreten der typischen SRS-Symptome zufällig, und nur Teil des Phänotyps dieser Patienten zu sein (Hitchins et al., 2001).

Bei zwei SRS-Patienten wurde eine Translokation in der Region 17q24-q25 bestimmt (Hitchins et al. 2001). Dörr et al. (1998) konnten jedoch in dieser Region keinen Genlokus ermitteln, der wesentlich an der Ätiologie des SRS beteiligt ist.

Ein Patient mit hemizygoter Deletion des Chorionsomatamamotropingens *CSH1* im Wachstumshormongencluster 17q22-24 zeigte typische Symptome des SRS (Eggermann et al., 1998). Dieses Wachstumshormongencluster enthält zwei Wachstumshormongene (*GH1 und GH2*) sowie drei Chorionsomatamamotropingene (*CSH1, CSH2 und CSH-L*). Bei der Untersuchung von 63 SRS-Patienten konnten zwei weitere Patienten mit hemizygoter Deletion im Wachstumshormongencluster auf 17q ermittelt werden (Prager et al., 2003). Jedoch identifizierten Eggermann et al. (2007) unter den drei Trägern der Deletion des *CSH1* Gens einen Patienten mit zusätzlicher Hypomethylierung der ICR1 auf 11p15. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass die Deletion des *CSH1* Gens ursächlich an der Ätiologie des SRS beteiligt ist und wurde deshalb als genetische Variante angesehen ohne kausalen Zusammenhang mit dem SRS (Eggermann et al., 2007).

1.1.2.1 Uniparentale Disomie

Als uniparentale Disomie bezeichnet man den Ursprung beider homologer Chromosomen ausschließlich von einem Elternteil (Engel, 1980). Man unterscheidet zwischen maternaler und paternaler UPD, je nachdem, ob die beteiligten

EINLEITUNG

Chromosomen ausschließlich mütterlicher oder väterlicher Herkunft sind. Eine Heterodisomie liegt vor, wenn beide Chromosomen eines Elternteils vorhanden sind. Ist dasselbe Chromosom zweifach vorhanden, wird dies als Isodisomie bezeichnet (Spence et al., 1988).

1.1.2.2 Maternale UPD des Chromsoms 7

In 10% der Fälle liegt beim SRS eine maternale UPD des Chromsoms 7 (mUPD7) vor (Preece et al., 1997; Kotzot et al., 2000; Eggermann et al., 1997).

Spence (1988) und Voss (1989) entdeckten erstmals zwei Patienten mit maternaler UPD7, welche an Zystischer Fibrose erkrankten. Beide mUPD7 Patienten wiesen zusätzlich eine intrauterine sowie postnatale Wachstumsretardierung auf, die nicht durch die Zystische Fibrose erklärt werden konnte. So wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen mUPD7 und Wachstumsretardierung vermutet.

1.1.2.3 Die Region 7p11.2-p13 und 7q32

Die Forschung an Chromosom 7 hat sich bisher auf die zwei chromosomalen Regionen 7p11.2–p13 und 7q31–qter fokussiert (Hitchins et al., 2001):

Die Region 7p11.2-p1

Das in der Region 7p11.2-p13 liegende Gen *GRB10* kodiert für ein zytoplasmatisches Adapterprotein, welches mit Tyrosinkinase-Rezeptoren, wie dem IGF-I-Rezeptor interagiert. Ob ein wachstumshemmender oder -stimulierender Effekt vorliegt, ist noch unklar (Stein et al., 2001; Wang et al. 1999; Charalambous et al., 2003). Das im Wachstumsprozess involvierte *GRB10* Gen (growth factor receptor-bound protein) wurde lange als Kandidatengen des SRS betrachtet. Dies war unter anderem durch den jeweiligen Nachweis von *GRB10* in unterschiedlichen Aberrationen des Chromosoms 7 bei verschiedenen SRS-Patienten begründet:

EINLEITUNG

Bei zwei SRS-Patienten identifizierten Joyce et al. (1999) eine invertierte Duplikation von 7p12.1-p13, die das Gen *GRB10* beinhaltet. Bei einem anderen SRS-Patienten bestimmten Monk et al. (2000) eine *de novo* Duplikation von 7p11.2-p13. Von der Duplikation waren ebenfalls *GRB10* sowie *IGFBP1* und *IGFBP3* (insulin-like growth factor binding protein) betroffen. Leach et al. (2007) konnten den verdächtigen genetischen Abschnitt jedoch auf das *GRB10* und *COBL* Gen (Cordon-Bleu Gen) beschränken, da sie bei einem Patienten ohne SRS eine Duplikation von 7p12-p13 bestimmten, ohne dass *GRB10* von der Duplikation betroffen war. Auch die Forschungen am Maushomolog *GRB10 /MEG1* hatte bestätigt, dass die maternale Duplikation dieser Region zu pränataler Wachstumsretardierung führt. Die paternale Duplikation hatte hingegen übermäßiges Wachstum im Mutterleib zur Folge (Cattanach und Kirk, 1985). Das potentielle Kandidatengen *GRB10* konnte jedoch in weiteren Studien nicht verifiziert werden (Blagitko et al., 2000; Yoshihashi et al., 2001; Mergenthaler et al., 2001; Arnaud et al., 2003).

Die Region 7q32:

Aufgrund von Wachstumsretardierung und embryonaler Letalität im Maus-experiment bei maternaler Duplikation von *PEG1/MEST* auf Chromosom 7 wurde das *PEG1/MEST* Gen als Kandidatengen des SRS betrachtet. (Riesewijk et al., 1997; Kobayashi et al., 1997). Hannula et al. wiesen bei einem SRS-Patienten eine segmentale mUPD7 der Region 7q31 nach, welche das potenzielle Kandidatengen *PEG1/MEST* und *γ2-COP* beinhaltet (Hannula et al., 2001 a). Weiterhin berichteten Kagami et al. von einem Mädchen mit SRS mit einer partiellen Hypermethylierung in der Region 7q32.2. Diese Region beinhaltet die paternal geprägten Gene *PEG1/MEST* (Kagami et al., 2007). Jedoch konnten mehrere Forschungsgruppen eine Rolle des *PEG1/MEST* Gen in der Physiopathologie des SRS ausschließen (Riesewijk et al., 1998; Kobayashi et al., 2001).

EINLEITUNG

Hinweise auf eine Beteiligung uniparentaler Disomien anderer Chromosomen an der Ätiologie des SRS gibt es noch nicht (Eggermann et al., 1997).

1.1.2.4 Epigenetische Mutationen in der Region 11p15 beim SRS und beim BWS (Beckwith Wiedemann-Syndrom)

Unterschiedliche Forschungsergebnisse wiesen auf eine wichtige Rolle der Region 11p15 in der Ätiologie des SRS hin. So konnte bei 38-63% der Fälle eine Epimutation in der Region 11p15 nachgewiesen werden (Netchine et al., 2007; Gicquel et al., 2005; Bliok et al., 2006; Eggermann et al., 2008). Die Region 11p15 enthält ein Gencluster, das für die Regulation des postnatalen Wachstums verantwortlich ist. Das Cluster besteht aus maternal geprägten Genen wie *IGF-II* und *KCNQ1OT1*, sowie paternal geprägten Genen wie *CDKN1C* und *H19*.

Die Expression der beiden Regionen wird reguliert über eine jeweilig zugehörige Imprinting Centre Region (ICR1 und ICR2). Die am Telomer sitzende ICR1 regelt die reziproke Expression von *IGF-II* und *H19*. Die ICR2, welche am Zentromer zu finden ist, kontrolliert die Expression von *CDKN1C*, sowie *KCNQ1OT1* (Reik et al., 2001). Die Tatsache, ob ein bestimmtes Gen in seiner regulatorischen Region (ICR) methyliert ist oder nicht, trägt entscheidend dazu bei, ob dieses Gen exprimiert wird. So führt eine Hypomethylierung von ICR1 zu einer biallelischen Expression von *H19* und einer Minderexpression von *IGF-II*, was phänotypisch das SRS zur Folge hat. Umgekehrt führt die Hypermethylierung von ICR1 zur Überexpression von *IGF-II* und zur Minderexpression von *H19*, was sich als Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) äußert (Rossignol et al., 2007).

Beim SRS ist typischerweise die telomere ICR1 hypomethyliert (Rossignol et al., 2008). Eine Duplikation von ICR2 wurde bisher nur in einem Fall beschrieben (Schönherr et al., 2007).

Die häufigste genetische Veränderung beim BWS ist die Hypomethylierung von ICR2, die mehr als 50% der Fälle ausmacht. Eine Hypomethylierung des ICR1 kommt in 2-7% der Fälle vor (Weksberg et al., 2005).

EINLEITUNG

Studien an Mausmodellen und an Patienten mit BWS bestätigten den Einfluss des *IGF-II* Gens auf den intrauterinen Wachstumsprozess (Dechiara et al., 1990; Fritzpatrick et al., 2002). Mäuse mit inaktiviertem *IGF-II* Gen waren bei Geburt um 40% kleiner als Mäuse vom Wildtyp. Im Gegensatz dazu führte die biallelische Expression von *IGF-II* zum Verlust von *H19* und zu übermäßigem Wachstum bei Mäusen (Sun et al., 1997).

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS):

Das BWS ist genetisch als auch phänotypisch das Gegenteil zum SRS. Das Syndrom ist charakterisiert durch übermäßiges prä- und postnatales Wachstum, einer Makroglossie und einem häufig bestehenden Bauchwanddefekt bei Geburt wie einer Omphalozele, einer umbilikalen Hernie oder einer Rektusdiastase. Im Kopfbereich fallen ein Exophthalmus, eine Mittelgesichtshypoplasie und Eindellungen am dorsalen Helixrand der Ohren (Kerbenohren) auf. Eine zusätzliche Viszeromegalie zeigt sich in einer Leber-, Milz- oder Nierenvergrößerung. Embryonale Tumore, besonders Wilms-Tumoren, treten in Abhängigkeit von der genetischen Ursachen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf (Maher et al., 2000, Weksberg et al., 2005).

Genetisch besteht bei 60-70% der Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom eine Methylierungsstörung in einer der beiden Imprinting-Domänen DMR1 (im Gen *H19*) oder DMR2 (im Gen *KCNQ1*). Bei 10-20% der Patienten liegt eine paternale uniparentale Disomie (pUPD) vor, allerdings fast immer als somatisches Mosaik. Bei weiteren 10% der Patienten findet man eine Punktmutation im Gen *CDKN1C*. In einigen Fällen sind auch Deletionen/Duplikationen bzw. Translokationen in der kritischen Region 11p15 beschrieben. 85% der Fälle kommen sporadisch vor, in den restlichen 15% findet eine autosomal dominante Vererbung statt (*CDKN1 Mutationen* und zytogenetische Veränderungen) (OMIM #130650).

1.2 Die IGF-Achse und ihre Bedeutung für Wachstum und Entwicklung

Die IGF-Signalkette ist entscheidend beteiligt am embryonalen und postnatalen Wachstum. Es werden Differenzierungs-, Migrations-, und Reparaturprozesse sowie metabolische Prozesse reguliert. Die IGF-Familie (insulin-like growth factor family) besteht aus zwei Liganden (IGF-I und IGF-II), mindestens zwei Zelloberflächenrezeptoren (IGF-I-R und IGF-II-R) und mindestens sechs IGF-Bindeproteinen (IGFBP1 bis IGFBP6), die die biologische Aktivität von IGF-I und IGF-II steuern.

IGF-I und IGF-II sind einkettige Polypeptide, die bis zu 62% identisch sind mit Proinsulin, und von fast jedem Gewebe produziert werden können. Ihre Serumkonzentration ist bis zu 1000-mal höher als die, der meisten anderen Peptide (Dupont und Holzenberger, 2003).

1.2.1 *Insulin-like growth factor I (IGF-I)*

Der Wachstumsfaktor IGF-I ist ein Polypeptid, bestehend aus 70 Aminosäuren, und ist auf Chromosom 12q22-q24.1 kodiert. Der Hauptteil des zirkulierenden IGF-I wird in der Leber gebildet. IGF-I wird jedoch auch im Knochen, im Nervengewebe, im Pankreas, im Herz, in den Ovarien, in den Nieren, in der Lunge, im Gastrointestinaltrakt und in dermalen Fibroblasten produziert (Rosen et al., 1999).

Das zirkulierende IGF-I wird als bedeutendster Faktor des postnatalen Wachstums betrachtet. Zusätzlich werden durch IGF-I auch metabolische Prozesse wie Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel reguliert. IGF-I hat eine Insulin-ähnliche Wirkung, was zur Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen und zur Hemmung der Lipolyse führt (Sjörger et al., 2001).

Nur 5% des IGF-I liegen in der wirksamen freien Form vor, 95% sind an IGFBP (insulin-like growth factor binding proteins), vor allem aber an IGFBP3 gebunden. Die Plasmahalbwertszeit der freien Form beläuft sich auf wenige Minuten und die der gebundenen Form auf zirka 16h (Sherwin et al., 1994). Das Sekretionsprofil

EINLEITUNG

von IGF-I ist relativ konstant, morgens ist die Konzentration etwas erniedrigt (Underwood et al., 1994).

Die Serumkonzentration von IGF-I ändert sich altersabhängig. Vom Zeitpunkt der Geburt bis zur Pubertät steigt die Konzentration, hat dann ihren Höhepunkt und verringert sich langsam wieder mit zunehmendem Alter (Dupont und Holzenberger, 2003; Daughaday et al., 1989).

Die Expression von IGF-I wird induziert und reguliert über das Wachstumshormon sowie andere Faktoren wie zum Beispiel der Ernährung (Kruse, 1999, Pollak et al. 2004). IGF-I wiederum reguliert über ein negatives Feedback die Produktion von WH in der Hypophyse (Tannenbaum et al., 1983).

Eine Studie, bei der gezielt die Produktion von leberspezifischem IGF-I gestört wurde, erwirkte eine Reduktion von 75% der IGF-I-Serumkonzentration bei genetisch veränderten Mäusen. Die Wachstumsrate sowie der Phänotyp dieser genetisch veränderten Tiere waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich zum Wildtyp (Dupont und Holzenberger, 2003). Das weist auf eine große Bedeutung des extrahepatisch produzierten IGF-I für das Wachstum, dem eine autokrine und parakrine Wirkungsweise unterstellt wird.

1.2.2 *Insulin-like growth factor II (IGF-II)*

IGF-II ist wie IGF-I ein einkettiges Polypeptid bestehend aus 67 Aminosäuren. Die Leber ist Hauptsyntheseort des IGF-II und wird wachstumshormonunabhängig produziert.

Die Expression von IGF-II wird über genetisches Imprinting reguliert. Das bedeutet IGF-II wird nur vom paternalen Allel transkribiert, das maternale Allel ist an der Transkription unbeteiligt (Dupont und Holzenberger, 2003).

In der Embryonal- und Fetalentwicklung spielt IGF-II eine entscheidende Rolle. Constancia et al., 2002 konnten zeigen, dass die Deletion vom paternal geprägten IGF-II Gen im Trophoblasten zu einer Plazentainsuffizienz sowie zu reduziertem Geburtsgewicht führt.

EINLEITUNG

1.2.3 IGF-Rezeptoren

Viele Wirkungen von IGF-I und IGF-II werden durch den IGF-I-Rezeptor (IGF-I-R) vermittelt. Der IGF-I-Rezeptor ist in der Struktur ähnlich zum Insulin-Rezeptor (IR) (Ullrich et al., 1986). Bindet IGF-I an den IGF-I-R kommt es zur Aktivierung der intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, was wiederum zur Phosphorylierung von unterschiedlichen tyrosinhaltigen intrazellulären Substraten führt. Durch Aktivierung verschiedener Signalkaskaden werden hauptsächlich Zellmigration und Differenzierung gefördert und Apoptotsekaskaden reguliert.

Die Rolle des IGF-II-R besteht vermutlich in der Down-Regulation der IGF-II-Wirksamkeit durch dessen Internalisierung und anschließendem lysosomalem Abbau von IGF-II.

IGF-I bindet mit hoher Affinität an den IGF-I-Rezeptor, und schwächer an den Insulin- sowie den IGF-II-Rezeptor. IGF-II bindet sowohl an den IGF-I-Rezeptor als auch an den IGF-II-Rezeptor, jedoch mit höherer Affinität an den IGF-II-Rezeptor.

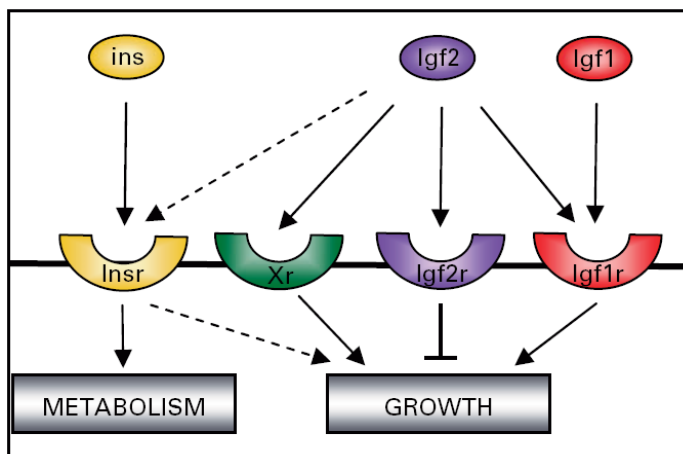


Abb. 1: Dargestellt sind die physiologischen Interaktionen zwischen Liganden und Rezeptoren der IGF-Signalkette (aus Smith et al., 2005). [Ins: Insulin; Insr: Insulin-Rezeptor].

1.2.4 *Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs)*

Die IGF sind überwiegend an IGF-Bindungsproteine (IGFBP) gekoppelt. Es sind sechs Klassen von IGFBP bekannt. Die IGFBP verlängern die Halbwertszeit der IGF erheblich, gleichzeitig dämpfen sie die Wirkung der IGF im Blut, indem pro Zeiteinheit weniger freies IGF zur Bindung an IGF-Rezeptoren gelangt und somit zur Wirkung kommt. Klinisch relevant sind IGFBP1, IGFBP2 und IGFBP3 (Kruse, 1999).

IGFBP3 ist das größte IGF-I-Reservoir im Serum. Es besteht aus 264 Aminosäuren und ist auf Chromosom 7p14-p12 kodiert. Die Synthese erfolgt wachstumshormonabhängig in der Leber.

IGFBP3 reflektiert wie IGF-I die integrierte WH-Sekretion des Organismus, und ist deshalb ein geeigneter Parameter zur Erfolgskontrolle unter WH-Substitution (Blum et al., 1990).

IGFBP1 kommt in hoher Konzentration in der Amionflüssigkeit vor. IGFBP2 bindet vor allem IGF-2 und ist vor allem im Liquor und im ZNS zu finden.

1.3 Wachstumshormon und Therapie

1.3.1 *Das Wachstumshormon (WH)*

Das Wachstumshormon ist kodiert auf Chromosom 17q22-q24. Es ist ein artenspezifisches, lineares Peptid aus 191 Aminosäuren mit freiem Amino-Ende und zwei Disulfid-Brücken. Es besitzt ein Mol-Gewicht von 22 kD (Niall et al., 1971).

Synthetisiert und gespeichert wird das WH in den azidophilen, somatotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (Niall et al., 1971). Unter zentralnervöser Kontrolle steuern hypothalamische Faktoren die Synthese und Sekretion des Wachstumshormons in der Hypophyse. Die Sekretion erfolgt pulsatil in drei bis sechs Peaks pro 24h. Hohe WH-Spiegel treten vor allem nachts, abhängig von den Tiefschlafphasen auf.

EINLEITUNG

Die WH-Sekretion wird durch die hypothalamischen Hormone GHRH (growth hormone releasing hormone) und GHRIF (growth hormone releasing inhibiting factor / Somatostatin) reguliert (Hartman et al., 1993).

Wachstumshormon stimuliert das Knochenwachstum und zeigt metabolische Effekte wie Lipolyse, Gluconeogenese, Proteinsynthese, Ketogenese und Synthese von freien Fettsäuren.

1.3.2 Die Wachstumshormontherapie

Wachstumshormon wurde vor zirka 50 Jahren zum ersten Mal eingesetzt um Kinder mit Kleinwuchs zu behandeln (Raben, 1958). Damals wurde das Wachstumshormon hGH aus der Hypophyse Verstorbener gewonnen, und war damit nur für wenige Behandlungen verfügbar. Heute wird rekombinantes humanes Wachstumshormon (rhGH) molekularbiologisch hergestellt. Das Bakterium *E. coli* synthetisierte rhGH, welches dieselben biologischen Effekte erzielt, wie endogenes Wachstumshormon (Ranke, 1986).

Die wöchentliche WH-Dosis variiert im internationalen Vergleich. In einigen Ländern beträgt die Dosis 0,4 IE/kg/Woche, in anderen bis zu 1,0 IE/kg/Woche. In Deutschland liegt die mittlere Dosis bei 0,55 IE/kg/Woche (Ranke et al., 2000). Die subkutane Applikation des WH erfolgt abends, um möglichst dem physiologischen Sekretionsprofil zu entsprechen (Jorgensen et al., 1990).

1.3.2.1 Nebenwirkungen der WH-Therapie

Die Hauptbefürchtungen bei einer WH-Therapie sind die Manifestation von Diabetes und eine Zunahme des Krebsrisikos. Die Literatur gibt jedoch insgesamt keinen Hinweis auf eine kausale Beziehung zwischen WH-Therapie und malignen Erkrankungen. Es ist auch keine eindeutig Zunahme der Diabeteshäufigkeit während einer Therapie mit WH zu verzeichnen (Ranke et al., 2000; Ong et al., 2005).

EINLEITUNG

1.3.2.2 Wachstumshormontherapie bei Kindern ohne Wachstumshormonmangel

Die Wachstumshormontherapie ist heute beim Kleinwuchs unterschiedlichster Ursache indiziert: Kleinwuchs aufgrund chronisch renaler Insuffizienz, Turner-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und SGA-Kinder ohne angemessenes Aufholwachstum. Seit 2003 ist in den USA die Wachstumshormonbehandlung auch für Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs zugelassen (Hintz et al., 2005).

Eine Metanalyse von 40 Studien über die Effektivität der Wachstumshormontherapie bei idiopathischem Kleinwuchs hat ergeben, dass die kurzzeitige Behandlung mit Wachstumshormon das Wachstum beschleunigt und, dass die Therapie über mehrere Jahre die Endgröße des Erwachsenen um 4 bis 6 cm verbessert (Finkelstein et al., 2002). Zusätzlich zeigten Wit et al. (2005) eine signifikant besseres Wachstum bei höherer WH-Dosis bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs. Auch bei SRS-Kindern wurde eine Zunahme des Wachstums unter WH-Therapie verzeichnet (Rakover et al., 1996; Ranke et al., 1996).

Die pubertätsbremsende Therapie:

Zu Beginn der Pubertät kommt es zu einem Wachstumsschub, angezeigt durch eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit. Danach verlangsamt sich das Körperwachstum und erreicht im Alter von 16-17 Jahren bei Mädchen und im Alter von 17-19 Jahren bei Jungen seinen Abschluss.

Um bei bestehendem Kleinwuchs den Wachstumszeitraum vor der Pubertät zu verlängern, können GnRH-Analoga (Analoge zu Gonadotropin-Releasing-Hormone) eingesetzt werden. Eine kontinuierliche Gabe bewirkt eine Down-Regulation der hypophysären GnRH-Rezeptoren und führt so zur Suppression der Gonadotropinsekretion (Ludwig et al., 2006). Infolgedessen kommt es zu einer Verringerung der Sexualhormonproduktion. Im Laufe des ersten Behandlungsjahres gehen die sekundären Geschlechtsmerkmale zurück. Die Wachstumsgeschwindigkeit verringert sich, die Skelettreifung stagniert. Nach Unterbrechung

EINLEITUNG

der Therapie kommt es rasch zu einem Pubertätsfortschritt. Es bestehen keine nennenswerten Nebenwirkungen (Sinnecker, 1999).

1998 zeigen Bertelloni et al., dass sich eine GnRH-Therapie bei Mädchen mit Pubertas Praecox positiv auf die Endgröße auswirkt, wenn die Therapie rechtzeitig begonnen wird.

1.3.2.3 Kombination der GnRH- und WH-Therapie:

Die kombinierte Therapie von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormone) und Wachstumshormon erzielte bei Kindern mit verfrühter Pubertät mit einer Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile (ohne bestehenden Wachstumshormonmangel) signifikant größere Endgrößenerfolge, als die alleinige GnRH-Therapie (Pucarelli et al., 2003; Pasquino et al. 1999).

1.4 Ziele

Ziel der Arbeit war es eine Genotypen-Phänotyp-Korrelation des SRS heraus zu arbeiten und zu prüfen. Dies wurde vorgenommen anhand verschiedener Parameter wie klinischer Merkmale, Größe und Gewicht im Verlauf einer WH-Therapie sowie laborchemisch anhand von IGF-I und IGFBP3.

Zusätzlich wurden die laborchemischen Wachstumsfaktoren mit der Ätiologie des Kleinwuchses in Verbindung gebracht und diskutiert.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Material

2.1.1 Patienten

Beschrieben wurden 65 Patienten, die seit 1970 in der Endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik der Universitätsklinik Tübingen wegen Kleinwuchses bei Silver-Russell-Syndrom gesehen und behandelt wurden. Die Diagnosestellung erfolgte zwischen 1987 und 2006.

1. Das Patientenkollektiv bestand aus 35 Jungen und 30 Mädchen, davon erhielten 52 Patienten eine Wachstumshormontherapie. Das Alter bei Erstvorstellung lag bei $3,5 \pm 2,8$ Jahren (0-13 Jahre), der Behandlungsbeginn lag bei einem Alter von $6,6 \pm 2,6$ Jahren (3,8-13,2 Jahre).

2. Eine Kontrollgruppe bestehend aus 56 Patienten mit der Diagnose SGA (small for gestational age) wurde den Patientengruppen mit SRS gegenübergestellt. Das SGA-Kollektiv setzte sich zusammen aus 35 Jungen und 21 Mädchen, wovon alle eine WH-Therapie erhielten. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Wachstumshormontherapie lag bei $6,8 \pm 2,1$ Jahren.

2.1.2 Einschlusskriterien

Zur Aufnahme in die Studie mussten die folgenden drei Kriterien zur Diagnose SRS erfüllt sein:

Eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einer Geburtslänge oder einem Geburtsgewicht von ≤ -2 SDS nach Niklasson (1991), einem fehlenden Aufholwachstum nach Geburt, und dem Bestehen von mindestens zwei von drei Kriterien:

- relative Makrozephalie,
- typische Gesicht oder dreieckige Gesichtsförmigkeit,
- Körperasymmetrien.

MATERIAL UND METHODEN

16 von 56 Patienten konnten im Punkt 3 nicht alle Voraussetzungen erfüllen. Da aber das Kriterium des SGA erfüllt war und zusätzlich ein fehlendes Aufholwachstum bestand, und sie einen für SRS-typischen Aspekt oder charakteristische Körperasymmetrien aufwiesen, wurden sie trotzdem in die Studie aufgenommen.

2.2 Methoden

2.2.1 Studienaufbau:

Die Studie umfasste zwei Konzepte: Ein Teil der Studie behandelte die Gegenüberstellung der klinischen Charakteristika der drei genetisch unterschiedlichen Patientengruppen mit SRS.

Ein zweiter Teil der Studie umfasste eine Gegenüberstellung verschiedener wachstumsanzeigender Merkmale wie Größe, Gewicht und Wachstumsfaktoren unter WH-Hormontherapie. Die Merkmale der drei genetisch unterschiedlichen SRS-Patientengruppen werden untereinander und zusätzlich mit einer Kontrollgruppe nicht syndromatischer SGA-Kinder verglichen.

2.2.1.1 Gruppeneinteilung:

Die Gruppeneinteilung der Patienten mit SRS erfolgte nach Genotypen. Eine Genotypisierung konnte bei 50 von 65 Patienten durchgeführt werden: Die genetischen Untersuchungen der SRS-Patienten wurden am Universitätsklinikum Aachen unter Aufsicht von Dr. Eggermann durchgeführt.

Verwendet wurden die Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) zum Nachweis einer Epimutation in der chromosomalen Region 11p15, sowie die PCR-basierende Mikrosatelliten-Analyse von Markern zum Nachweis der mUPD7. Die Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) ist eine einfache Methode zur relativen quantitativen Darstellung von bis zu 50 Nukleinsäurefragmenten in nur einem Assay. Mit ihr lassen sich anhand kleinster DNA-Mengen von 20 ng DNA größere genomische Rearrangements, die mit der automatischen

MATERIAL UND METHODEN

Direktsequenzierung von PCR-Produkten nicht erfassbar sind, nachweisen (Eggermann et al., 2008).

2.2.1.2 Patientengruppen:

1. Gruppe 11p15: Die Gruppe 11p15 setzte sich zusammen aus 21 Kindern mit Hypomethylierung des ICR1 Gens in der chromosomalen Region 11p15.

Bei 2 Patienten wurde eine andere Aberration auf Chromosom 11 festgestellt.

Diese wurden aus der Gruppe 11p15 ausgeschlossen, da noch nicht gesagt werden kann, welche klinischen Auswirkungen diese Aberration hat.

2. Gruppe mUPD7: Die Gruppe mUPD7 stellte sich zusammen aus 5 Kindern mit maternaler uniparentaler Disomie des Chromosoms 7 (mUPD7).

3. Gruppe Idio: Die Gruppe Idio umfasste 23 Kindern mit idiopathischem SRS, also ohne nachgewiesene genetische Ursache für das Bestehen des SRS.

4. Kontrollgruppe SGA: Die Kontrollgruppe SGA bestand aus 56 nicht syndromatischen Kindern die SGA-geboren wurden und kein adäquates Aufholwachstum zeigten. Ausgeschlossen wurden Kinder mit WH-Mangel, Missbildungen, anderen organischen Erkrankungen und Kinder in der Pubertät.

5. Gruppe Geno: Gruppe UPD7, 11p15, Idio und die 2 Patienten mit einer Aberration auf Chromosom 11 wurden in der Gruppe Geno zusammengefasst. Folglich umfasste die Gruppe Geno alle genotypisierten SRS-Patienten. Die Gruppe bestand aus 50 Patienten.

6. Gruppe Alle SRS: In der Gruppe Alle SRS wurden alle Patienten mit SRS zusammengefasst, also alle genotypisierten Kinder und alle Kinder mit SRS bei

MATERIAL UND METHODEN

denen keine genetische Untersuchung durchgeführt wurde. Diese Gruppe bestand aus 65 Patienten.

2.2.2 Erhebung der Daten

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand Krankenakten aus dem Archiv der Universitätsklinik Tübingen. Die gesichteten Akten bestanden aus Anamnese, ärztlichen Befundbögen, extern und / oder intern erhobenen Befunden und ärztlichen Briefen zur Vorgeschichte, sowie Laboruntersuchungen und genetische Untersuchungsbefunde. Die Eingabe der Daten, Erstellung der Tabellen und Diagramme erfolgten in Excel.

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, sind nicht alle Daten vollständig. Zusätzlich wurden Daten eines Patienten aus der weiteren Berechnung entfernt, sobald dessen Therapie unterbrochen wurde oder sich ein Pubertätsbeginn abzeichnete. Aus diesem Grund kommt es zu einer Reduktion der gesammelten Daten. Die Anzahl der vorhandenen Einzeldaten pro Auswertung wurde immer mit angegeben und wurde in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

2.2.3 Charakterisierung der Patienten

2.2.3.1 Klinische Merkmale

Die Charakterisierung wurde bei allen 65 Patienten durchgeführt. Hierzu wurden klinische Daten und besondere Merkmale des Silver-Russell-Syndroms erfasst. Zur Dokumentation wurde „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ verwendet.

Folgende Symptome oder Ausprägungen wurden untersucht:

Dreieckige Gesichtsform, herabgezogene Mundwinkel, tief sitzende oder ungewöhnlich geformte Ohren, SRS-typischer Aspekt des Gesichts (mit kleinem Gesichtsschädel, Balkonstirn und schmalem Kinn), Körperasymmetrie, Klinodaktylie des fünften Fingers, Brachydaktylie des fünften Fingers, Vierfingerfurche und

MATERIAL UND METHODEN

Café-au-lait- Flecken. Weiterhin wurde beschrieben, ob Sondierung über die Magensonde unmittelbar nach der Geburt für mehr als zwei Monate nötig war. Außerdem wurde festgehalten, welche Schule der Patient besucht oder besuchte.

2.2.3.2 Auxologie

Gestationsalter, Geburtslänge, Geburtsgewicht und Kopfumfang wurden von allen 65 Patienten aus der Akte übernommen. Zu diesen Größen wurde die Standardabweichung zur durchschnittlichen Normalbevölkerung (SDS-Wert) nach Niklasson (1991) angegeben.

Relative Makrozephalie:

Man spricht von einer relativen Makrozephalie sobald der SDS-Wert des Kopfes um mindestens 1,5 SDS größer ist als der SDS-Wert der Körpergröße.

2.2.3.3 Wachstum und Entwicklung

Daten wurden erhoben zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit WH, und im Verlauf von 2 Jahren in jährlichem Abstand. Die Jahresabstände enthielten eine Toleranz von ± 2 Monaten. Ursprünglich war eine Beobachtung des Wachstums und der übrigen Parameter über fünf Jahre geplant, jedoch reduzierte sich die Patientenzahl nach drei Jahren Therapie, sodass die Daten keine Vergleichbarkeit mehr gewährleisteten.

Ermittelt wurden Körpergröße, Körpergewicht, Kopfumfang, Body-Mass- Index (BMI) und Zielgröße. Für diese Werte wurden mit einem speziellen Programm (Growth Analyser) Standardabweichungen auf Basis einer Datenbank aus Werten der Durchschnittsbevölkerung erstellt. Zur Berechnung der Standardabweichungen der Größe, Gewicht und Kopfumfang wurde Prader (1988) und zur Berechnung der Standardabweichung des BMI nach Cole (1995, 1998) zu Grunde gelegt.

MATERIAL UND METHODEN

Der BMI errechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI kg/m}^2 = \text{Körpergewicht in kg} / \text{Körpergröße}^2 \text{ in m}^2$$

Die Zielgröße des Kindes wird aus der Größe beider Elternteile berechnet:

$$(\text{Größe Vater} + \text{Größe Mutter}) / 2 \pm 6,5 \text{ cm} = \text{Zielgröße des Kindes}$$

bei Jungen + 6,5cm

bei Mädchen -6,5cm

2.2.3.4 Pubertätsentwicklung

Erfasst wurde das Alter der Patienten bei Auftreten der jeweiligen Parameter, die den Beginn der Pubertät anzeigen: Brustentwicklung Stadium 2 (B2) und Hodenvolumen von mindestens 4 ml. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob ein Kind aufgrund des Pubertätseintritts eine pubertätsbremsende Therapie mit dem GnRH Analogon Enantone® begonnen wurde.

Nach Marshall und Tanner (1969, 1970) beginnt die Pubertät beim Mädchen mit dem Stadium 2 der Brustentwicklung (Brustdrüse ist zu tasten) und beim Jungen ab einem Hodenvolumen von 4 ml. In der Normalbevölkerung beginnt die Pubertät beim Mädchen im Schnitt mit 10,9 Jahren und beim Jungen mit 11,8 Jahren. Die Menarche tritt mit 13,4 Jahren ein (Largo und Prader, 1983). Tritt beim Mädchen die Brustentwicklung im Stadium 2 schon vor dem achten Lebensjahr ein, oder ist das Hodenvolumen beim Jungen vor dem neunten Lebensjahr $\geq 4\text{ml}$ spricht man von einer Pubertas Praecox.

2.2.3.5 Das Knochenalter (KA)

Das Knochenalter wurde anhand dessen Röntgenbildes der linken Hand nach Greulich und Pyle (1959) bestimmt. Der Befund wurde aus der Akte entnommen. Die Knochenalterretardierung wurde als negativer Wert berechnet aus der Differenz zwischen Knochenalter (KA) und chronologischem Alter (CA), sofern $CA < KA$:

$$\text{Knochenalterretardierung} = KA - CA$$

2.2.3.6 Wachstumsfaktoren

Die IGF-I-Serumkonzentration und die IGFBP3-Serumkonzentration sind Parameter zur Erfolgskontrolle der WH-Therapie. Die Werte wurden bei jeder Konsultation bestimmt. Zur Studie wurden die Daten in jährlichen Abständen erfasst.

Die Serumkonzentration von IGF-I und IGFBP3 beim Kind sind altersabhängig. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms (SDS Easy) Standardabweichungen zu einer Referenzpopulation von normalgroßen deutschen und dänischen Kindern berechnet (Blum, 1993) und in SDS-Werten angegeben.

2.2.4 Statistik

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Institutes für Medizinische Biometrie Tübingen. Verwendet wurde das Programmsystems JMP5.1 (SAS-Institute Inc., Cary, NC, USA) zur statistischen Datenanalyse. Bei der Analyse der Daten wurden je nach Fragestellung unterschiedliche Auswertungsmethoden eingesetzt. Zur deskriptive Darstellung wurden einfache Häufigkeitsangaben sowie Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte sowie deren SDS Werte dargestellt. Für die Varianzanalyse stetiger Variablen wurde die one-way ANOVA verwendet, und

MATERIAL UND METHODEN

als Post-hoc Test wurde der Tukey-Kramer HSD Test angeschlossen. Das gemeinsame Signifikanzniveau für alle Einzeltests war $p < 0,05$.

Bei nominal-skalierten Variablen wurde der Pearson-Test angewendet, und für Einzelvergleiche der 2-tailed Fishers Exact Test.

2.2.4.1 One-way ANOVA (Analysis Of VAriance)

Die einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA ist ein Auswertverfahren für Mittelwertvergleiche mindestens intervall-skalierten Datenmaterials. Die ANOVA ist eine Erweiterung des T-Tests und für den Vergleich für mehr als zwei unverbundene Stichproben geeignet. Eine Normalverteilung der Werte wird vorausgesetzt. Die Methode beruht auf dem Vergleich von Varianz der Mittelwerte mit der Varianz der Abstände. Dieser Quotient der Varianzen nimmt den Wert 1 an, falls alle Werte aus derselben Grundgesamtheit stammen. Je mehr die Mittelwerte streuen, desto größer wird der Quotient und desto eher wird die Alternativhypothese angenommen.

2.2.4.2 Tukey Kramer HSD

Der Tukey Kramer HSD -Test dient dem paarweisen Vergleich der Mittelwerte und dem Auffinden von homogenen Untergruppen von Mittelwerten.

2.2.4.3 Pearson-Test

Der Korrelationskoeffizient von Bravais-Pearson ist ein Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs (Zusammenhangsmaß) zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann lediglich Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei einem Wert von +1 beziehungsweise -1 besteht ein vollständig positiver bzw. vollständig negativer linearer Zusammenhang. Weist der

MATERIAL UND METHODEN

Korrelationskoeffizient den Wert 0 auf, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear zusammen.

2.2.4.4 Fisher's Exact Test

In einer 4-Felder-Tafel wird die Unabhängigkeit zweier Merkmale einer Stichprobe erfasst.

2.2.4.5 Post-hoc Test

Post-hoc Tests werden auch ungeplante Tests genannt. Sie werden verwendet, wenn vor einem allgemeinen Test keine Hypothese formuliert wurde.

3 ERGEBNISSE

Im vorliegenden Ergebnissteil werden auxologische Daten, klinische Merkmale, Körpergröße, -gewicht und Kopfumfang vor und im Verlauf einer WH -Therapie der Patienten mit Hypomethylierung der ICR1 in der Region 11p15 (im folgenden Gruppe 11p15), der Patienten mit mUPD7 (im folgenden Gruppe UPD7), der Patienten mit idiopathischem SRS (im folgenden Gruppe Idio) und der SGA-Kontrollgruppe (im folgenden Gruppe SGA) vorgestellt. Ebenso werden die laborchemischen Parameter IGF-I, IGFBP3 präsentiert. Alle Parameter sind zum besseren Vergleich im Standard-Devation-Score (SDS), als Standardabweichung zur Normalbevölkerung angegeben.

In der Gegenüberstellung der klinischen Merkmale und der Auxologie werden alle genotypisierten Patienten in einer weiteren Gruppe zusammengefasst (im folgenden Gruppe Geno SRS) und alle Patienten mit SRS ergeben die Gruppe Alle SRS. Diese beiden Gruppen wurden statistisch nicht ausgewertet.

Die SDS-Werte jeder Untersuchungsgröße sind jeweils tabellarisch in Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) aufgelistet und graphisch dargestellt. In Tabellen wurden signifikante Differenzen mit Sternchen (*) und Punkten (•) markiert.

3.1 Genotypisierung

Eine Genotypisierung der Patienten konnte in 50 von 65 Fällen durchgeführt werden (siehe Abb.2): Eine Epimutation in der Region 11p15 war bei 21 von 50 SRS-Patienten (42%) und eine mUPD7 bei 5 von 50 Patienten (10%) zu bestimmen. Bei 2 Patienten lag eine strukturelle Aberration auf Chromosom 11 vor: Ein Patient trug eine maternal vererbte Duplikation 11p14, und 1 Patienten eine balancierte Inversion 11p15p15.3. Bei 22 Patienten (44%) war keine Mutation festzustellen (siehe Abb.3).

ERGEBNISSE

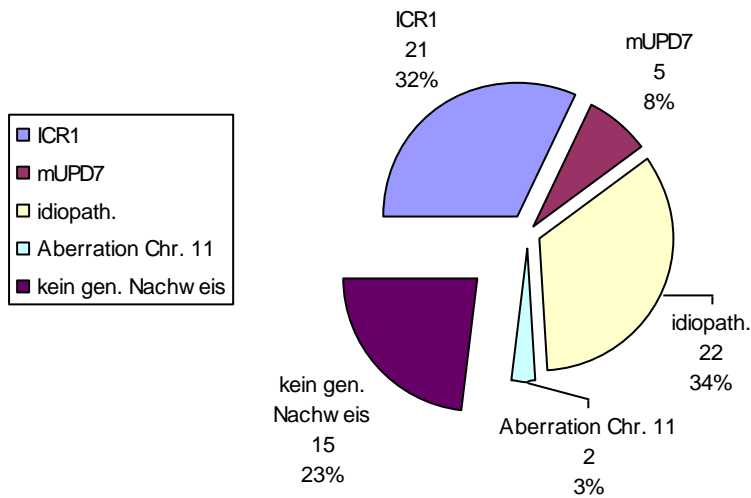


Abb. 2: Verteilung der Genotypen aller Patienten mit SRS (angegeben sind die Anzahl der Patienten sowie der Prozentwerte).

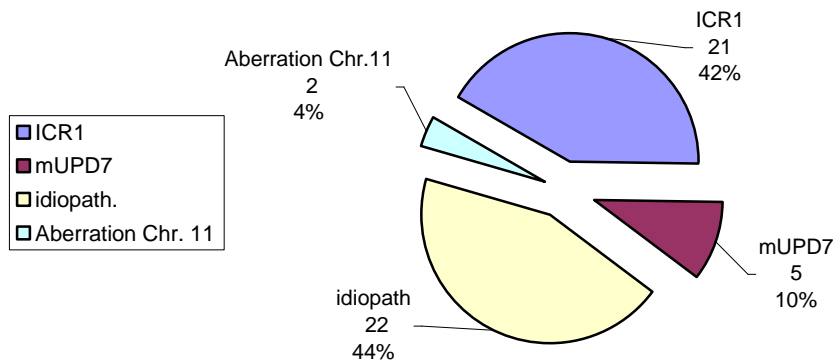


Abb. 3: Verteilung der Genotypen aller genotypisierten Patienten (angegeben sind die Anzahl der Patienten sowie der Prozentwerte).

ERGEBNISSE

3.2 Geschlechterverteilung

Die Graphik (Abb. 4) zeigt die Geschlechterverteilung der Patientengruppen. Insgesamt waren es 35 Jungen und 30 Mädchen mit SRS (Gruppe Alle SRS), und 35 Jungen und 21 Mädchen in der SGA-Kontrollgruppe. Die Geschlechterverteilung in den genotypisierten Patientengruppen 11p15, mUPD7 und Idio waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

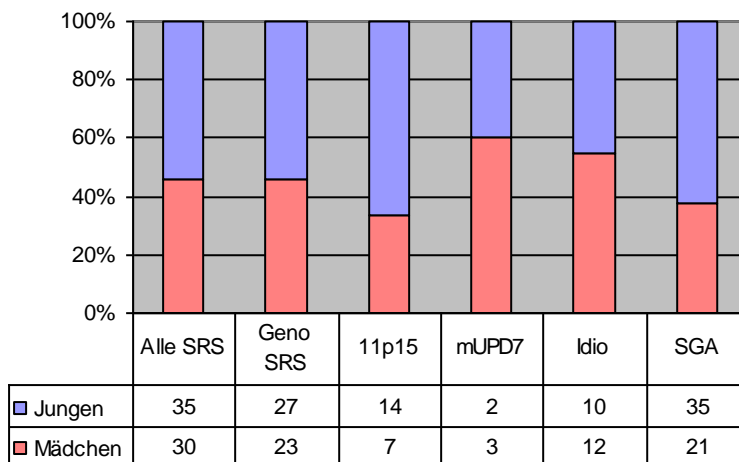


Abb. 4: Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppen.

3.3 Auxologie

Tabelle 1 zeigt das Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtslänge und Kopfumfang der einzelnen Patientengruppen:

1. Zwischen den Gruppen mUPD7, Idio und SGA ergab sich beim Gestationsalter kein signifikanter Unterschied. Lediglich die Gruppe 11p15 kam mit $38,3 \pm 1,8$ SSW signifikant später zur Welt als die SGA-Kontrollgruppe ($p < 0,05$).
2. Die Gruppe 11p15 wies bei Geburt die stärkste Hypotrophie auf, welche statistisch signifikant stärker ausgeprägt war, als die der Gruppe mUPD7, Idio und

ERGEBNISSE

SGA (*) ($p < 0,05$). Weiterhin zeigte die Gruppe Idio ein signifikant stärkeres Untergewicht als die Gruppe SGA (*) ($p < 0,05$).

3. Die Geburtslängen der Patientengruppe waren ebenfalls signifikant unterschiedlich. Bei der Gruppe 11p15 ließ sich das größte Längendefizit dokumentieren, welches signifikant größer war als das Defizit der Gruppe mUPD7 und der Gruppe SGA ($p < 0,05$).

4. Der Kopfumfang hingegen war bei allen Patientengruppen im normalen Größenbereich (N.S).

	Alle SRS	Geno SRS	11p15	mUPD7	Idio	SGA
SSW	37,3	37,1	38,3 *	36,0	36,0	35,6 *
± SD	3,3	3,3	1,8	3,4	4,1	4,1
Anzahl (n)	63	50	21	5	22	56
GG SDS	-3,10	-3,18	-3,75 *	-2,43 *	-2,80 * •	-2,13 * •
± SD	1,05	0,95	0,81	0,52	0,90	1,09
Anzahl (n)	63	50	21	5	22	56
GL SDS	-3,08	-3,10	-3,69 * •	-1,59 •	-2,79	-2,18 *
± SD	1,47	1,41	1,27	0,98	1,29	1,22
Anzahl (n)	62	50	21	5	22	53
KU SDS	-0,88	-0,99	-0,94	-0,79	-1,17	-1,26
± SD	1,26	1,11	1,10	0,94	1,18	1,03
Anzahl (n)	51	41	18	4	18	31

Tab. 1: Auxologie: Gestationsalter (SSW), Geburtsgewicht (GG), Geburtslänge (GL) und Kopfumfang (KU). Mit angegeben ist die Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.

In Abbildung 5 sind Geburtslänge, Geburtsgewicht und Kopfumfang bei Geburt aufgetragen. Man erkennt eine Differenz zwischen dem normalgroßen Kopf und dem kleinen Körper. Dies wird ab einer Differenz von 1,5 SDS als relative Makrozephalie bezeichnet.

ERGEBNISSE

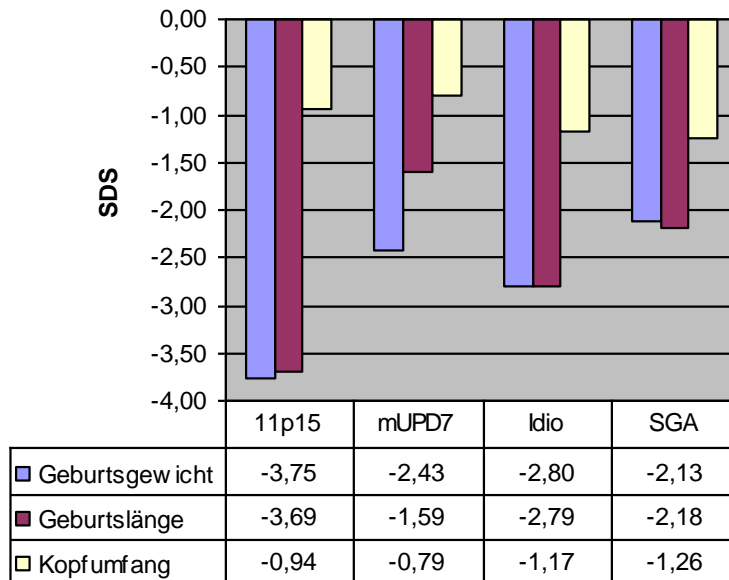


Abb. 5: Geburtsgewicht, Geburtslänge gegenüber Kopfumfang (Mittelwerte).

In Abbildung 6 ist prozentual das Vorkommen der relativen Makrozephalie bei Geburt dargestellt. 15 von 18 Patienten der Gruppe 11p15 wiesen bei Geburt eine relative Makrozephalie auf. Dies war signifikant häufiger als in der Gruppe mUPD7 und der SGA Kontrollgruppe ($p < 0,01$; $p < 0,01$). In Gruppe UPD7 waren 0 von 5 Patienten von einer relativen Makrozephalie betroffen. Bei 9 von 18 Patienten der Gruppe Idio und bei 9 von 31 Patienten der SGA-Kontrollgruppe ließ sich bei Geburt eine relative Makrozephalie feststellen.

ERGEBNISSE

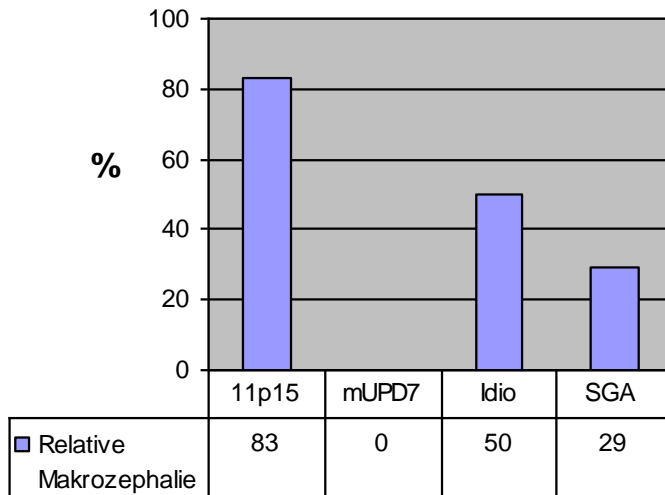


Abb. 6: Prozentuales Vorkommen der relativen Makrozephalie bei Geburt.

3.4 Klinische Charakterisierungen der Patienten

In Tabelle 2 und in Abbildung 7 ist das prozentuale Vorkommen SRS-typischer Symptome der Patienten mit SRS (n=65) aufgeführt und nach abfallender Häufigkeit geordnet.

	Anzahl	betroffen	%
GG oder GL \leq -2 SDS	64	60	93,7
dreieckiges Gesicht	65	60	92,3
Größe \leq -2 SDS	52	47	90,4
Klinodaktylie V	65	50	76,9
typisches Gesicht	65	46	70,8
relative Makrozephalie	51	34	66,7
BMI \leq -2SDS	51	33	64,7
Asymmetrie	65	41	63,1
dsysplastische Ohren	65	40	61,5

ERGEBNISSE

Brachydaktylie V	65	17	26,2
herabgezogene Mundwinkel	65	9	13,8
Café-au-lait-Flecken	65	7	10,8
Magensonde benötigt für länger als 2 Monate	65	7	10,8

Tab. 2: SRS-typische Symptome geordnet nach Häufigkeit. Mit angegeben sind die Gesamtzahl der Patienten und die Anzahl derer, die vom jeweiligen Symptom betroffen waren.

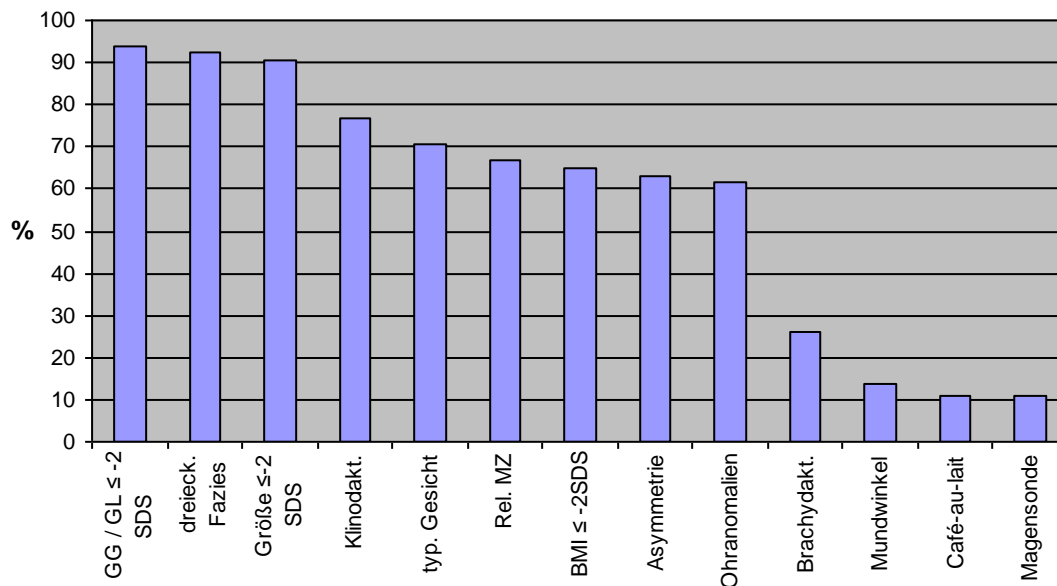


Abb. 7: SRS-typische Symptome dargestellt in prozentualer Häufigkeit.

In Abbildung 8 und 9 wird das prozentuale Vorkommen der SRS-typischen Symptome der Gruppen 11p15, mUPD7 und Idio dargestellt. Die Gruppe 11p15 zeigte ein häufigeres Vorkommen von Körperasymmetrien im Vergleich zu Gruppe Idio ($p=0,06$). Eine relative Makrozephalie war bei Gruppe 11p15 signifikant häufiger festzustellen als bei Gruppe mUPD7 ($p<0,01$) und signifikant häufiger als

ERGEBNISSE

bei der SGA-Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Die anderen Merkmale der drei Patientengruppen waren in ihrem Vorkommen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

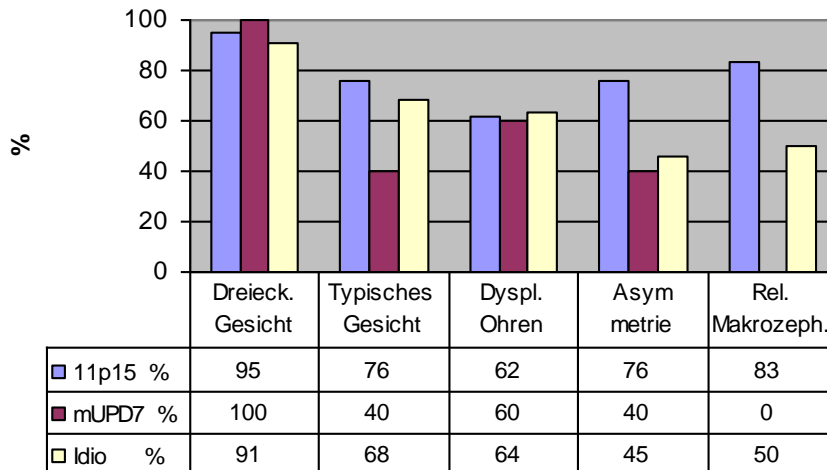


Abb. 8: SRS-typische Symptome der Gruppe 11p15, mUPD7 und Idio im Vergleich.

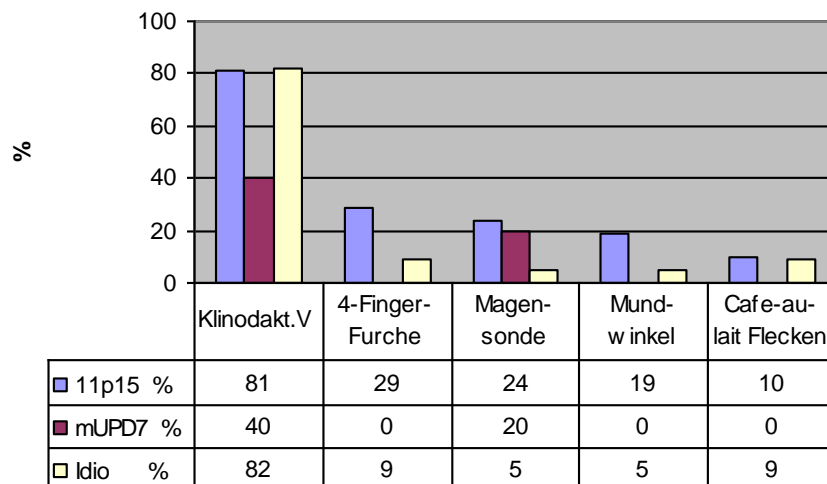


Abb. 9: SRS-typische Symptome der Gruppe 11p15, mUPD7 und Idio im Vergleich.

ERGEBNISSE

3.4.1 Besuchte Erziehung- und Bildungseinrichtung

In Tabelle 3 sind die verschiedenen besuchten Erziehung- und Bildungseinrichtungen aufgeführt. Daten waren verfügbar von insgesamt 41 Patienten mit SRS.

35 Kinder (85%) besuchten übliche Erziehung- und Bildungseinrichtungen, 6 Kinder (15%) wurden in Fördereinrichtungen, wie Förderschule oder integrierter Kindergarten betreut.

	Kindergarten Grundschule	Hauptschule	Realschule Gymnasium	Förderschule
alle SRS (n =41)	13	6	16	6
Prozentanteil	32%	15%	39%	15%

Tab. 3: Verteilung der besuchten Erziehung- und Bildungseinrichtung aller Patienten mit SRS

3.5 Wachstum und Therapie

3.5.1 Alter bei Therapiebeginn

52 von 65 Patienten erhielten eine WH-Therapie (82%). Der Therapiebeginn lag zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr. Tabelle 4 zeigt das mittlere Alter der Patientengruppen bei Therapiebeginn. Es war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

	Geno SRS	11p15	UPD7	Idio	SGA
Alter (J.)	5,98	5,66	6,36	6,26	6,80
± SD (J.)	2,18	2,15	1,99	2,40	2,15
Anzahl (n)	41	16	5	18	56

Tab. 4: Alter bei Therapiebeginn. Mit angegeben ist die Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.

ERGEBNISSE

3.5.2 Dosis des WH

Abbildung 22 zeigt den die Wachstumshormondosis der vier Patientengruppen bei Beginn (WH0), im ersten Jahr (WH1) und im zweiten Jahr (WH2) der WH-Therapie. Die Dosis war individuell angepasst, trotzdem waren die Mittelwerte der WH-Dosen nicht signifikant unterschiedlich. Die WH-Dosis ist in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ angegeben.

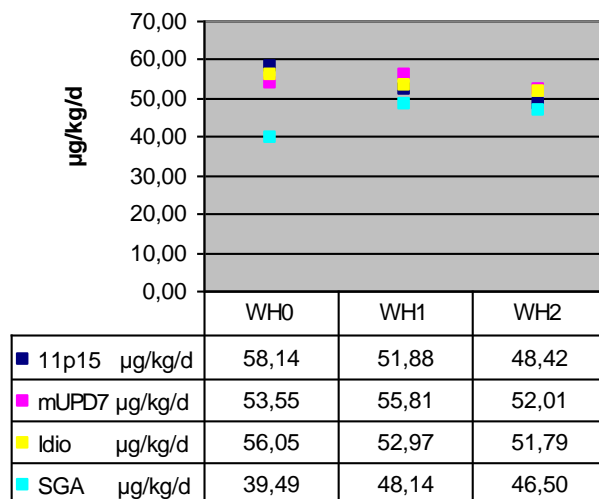


Abb. 10: Mittelwerte der WH-Dosen zu Beginn der Therapie (WH0), im ersten (WH1) und im zweiten Jahr der WH-Therapie (WH2) angegeben in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$.

3.5.3 Größe unmittelbar vor Beginn der WH-Therapie

Vor Therapiebeginn lag bei allen Patientengruppen ein ausgeprägter Kleinwuchs vor. Statistisch war zwischen den Größen der Patienten im Mittelwert kein signifikanter Unterschied zu erkennen (Tabelle 5). Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch beim Gewicht, so war die Gruppe 11p15 deutlich untergewichtig und lag mit ihrem Gewicht signifikant unter dem der Gruppe Idio und der SGA-Kontrollgruppe ($p < 0,05$; $p < 0,05$). Erwartungsgemäß ließ sich gegenüber der Gruppe Idio und der SGA-Kontrollgruppe auch ein signifikant niedriger BMI der Gruppe 11p15 bestimmen ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

ERGEBNISSE

	Geno SRS	11p15	mUPD7	Idio	SGA
Alter (a)	5,98	5,66	6,36	6,26	6,80
Größe SDS	-3,75	-3,86	-3,40	-3,73	-3,23
± SD	1,16	1,28	1,18	1,16	0,80
Anzahl (n)	41	16	5	18	56
Gewicht SDS	-5,02	-6,10 *	-3,88	-4,45 •	-2,45 * •
± SD	2,72	3,54	1,30	1,91	0,68
Anzahl (n)	40	16	5	17	56
BMI SDS	-2,97	-3,75 *	-2,38	-2,55 •	-0,97 * •
± SD	1,97	2,12	1,29	1,91	0,76
Anzahl (n)	40	16	5	17	56

Tab. 5: Größe und Gewicht vor Therapiebeginn.

Die Abbildung 11 stellt das Vorkommen der relativen Makrozephalie der verschiedenen Patientengruppen bei Beginn der WH-Therapiebeginn dar. Bei allen Patienten wurde die Therapie im Alter von $6 \pm 2,18$ Jahren begonnen.

Ein signifikant höheres Vorkommen von relativer Makrozephalie erkennt man im Vergleich zur SGA- Kontrollgruppe bei Gruppe 11p15 ($p < 0,01$), sowie bei Gruppe UPD7 ($p < 0,05$).

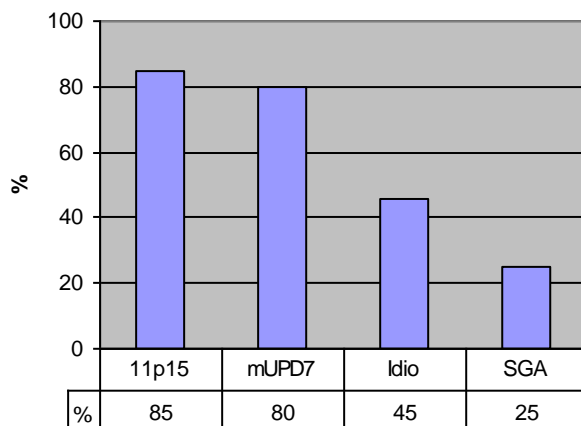


Abb. 11: Vorkommen von relativer Makrozephalie bei Therapiebeginn.

ERGEBNISSE

3.5.4 Entwicklung der Größe während 2 Jahren WH-Therapie

In Tabelle 6 ist die Größe der vier Patientengruppen als SDS-Werte in jährlichen Abständen dargestellt. Ebenso ist das jährliche Aufholwachstum Δ WH1-WH0 im ersten Therapiejahr sowie Δ WH2-WH1 im zweiten Therapiejahr angegeben. WH0 ist der Zeitpunkt unmittelbar vor Therapiebeginn, WH1 und WH2 entsprechend nach 1 Jahr Therapie und nach 2 Jahren Therapie.

Signifikante Differenzen der Größe sowie des Aufholwachstums waren nicht zu verzeichnen. Zu beschreiben ist lediglich, dass die Gruppe 11p15 und die Gruppe Idio nach 2 Jahren WH-Therapie definitionsgemäß immer noch als kleinwüchsig bezeichnet wurden (< -2 SDS), während die die Gruppe mUPD7 und die SGA-Kontrollgruppe die -2 SDS -Marke überschritten.

Die Zielgröße der SGA-Kontrollgruppe, berechnet aus der Körpergrößen der Eltern, unterschied sich signifikant ($p < 0,01$) von der Zielgröße Gruppe Geno SRS ($n = 46$). Damit war die Zielgröße der SGA-Kinder signifikant geringer als die der genotypisierten SRS-Patienten.

	11p15	mUPD7	Idio	SGA
WH0 SDS	-3,86	-3,40	-3,73	-3,23
± SD	1,28	1,18	1,16	0,80
Anzahl (n)	16	5	18	56
WH1 SDS	-2,76	-2,17	-2,94	-2,31
± SD	1,25	1,35	1,18	0,75
Anzahl (n)	15	5	17	56
WH2 SDS	-2,21	-1,57	-2,49	-1,84
± SD	1,20	1,60	1,13	0,84
Anzahl (n)	15	4	16	50
Δ WH1- WH0	1,00	1,32	0,81	0,91
± SD	0,44	0,35	0,40	0,46
Δ WH2 - WH1	0,56	0,77	0,48	0,44
± SD	0,31	0,30	0,34	0,24

ERGEBNISSE

Zielgr. SDS	-0,15	0,10	-0,04	-0,58 *
± SD	0,64	0,42	0,97	0,86

Tab. 6: Größe zum Zeitpunkt vor Therapie (WHO) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) Therapie, angegeben als SDS-Wert. Größengewinn als SDS-Wertdifferenz im ersten und zweiten Therapiejahr sowie Zielgröße sind mit aufgeführt.

In Abbildung 12 ist die Entwicklung der Größe im Verlauf der WH-Therapie aufgetragen. Die Geburtslänge ist zum Vergleich mit aufgeführt.

1. Es fällt auf, dass sich der Kleinwuchs, der bei Geburt festzustellen war, in der frühen Kindheit weiter ausprägte. Insbesondere erkennt man bei Gruppe mUPD7 einen Größenverlust von fast 2 SDS innerhalb der ersten 6 Lebensjahre. Bei Gruppe 11p15 hingegen änderte sich die Größe in Relation zum Alter, bis zum 6. Lebensjahr, kaum. Gruppe Idio sowie die SGA-Kontrollgruppe zeigten einen Verlust von fast 1 SDS in den ersten Lebensjahren.

2. Das Wachstum unter WH-Therapie nahm bei allen Patientengruppen vor allem im ersten Therapiejahr stark zu. Statistisch ließen sich zwischen den vier Patientengruppen keine signifikanten Differenzen nachweisen. Beachtlich ist das Aufholwachstum der Gruppe mUPD7 im ersten Jahr der WH-Therapie mit einem Größenzugewinn von 1,32 SDS, und der 11p15 Gruppe mit einem Zugewinn von 1,00 SDS. Auch nach 2 Jahren WH-Therapie zeigte die Gruppe mUPD7 das größte Aufholwachstum mit einem Zugewinn von 0,77 SDS (Abbildung 13).

ERGEBNISSE

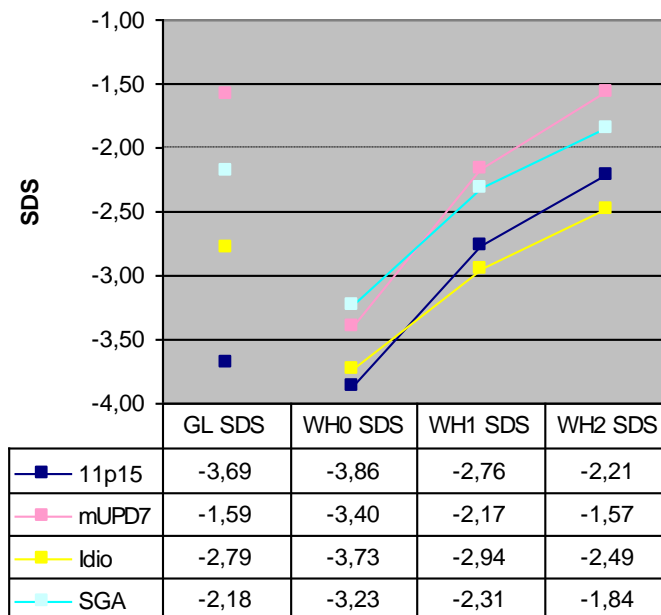


Abb. 12: Entwicklung der Größe über 2 Jahre WH-Therapie im Vergleich zur Geburtslänge (GL)

Abbildung 13 zeigt den Zugewinn an Größe im ersten Jahr der Therapie (blau) und im zweiten Jahr der Therapie (violett), und zusammen den Zugewinn an Größe in 2 Jahren. Die Gruppe mUPD7 erreichte das stärkste Aufholwachstum mit einem Zugewinn von über 2 SDS an Größe. Das Aufholwachstum war damit statistisch signifikant größer als bei der SGA-Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Die Gruppe 11p15 gewann mehr als 1,5 SDS dazu, während die Gruppe Idio und die SGA-Kontrollgruppe 1,3 SDS an Größe gewann.

ERGEBNISSE

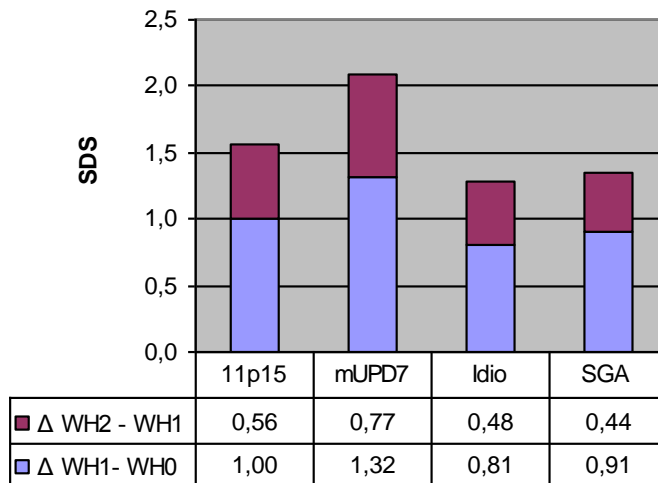


Abb. 13: Größengewinn als SDS-Wert im ersten (blau) und zweiten (violett) Therapiejahr.

3.5.5 Entwicklung des Gewichts über 2 Jahre WH-Therapie

In Tabelle 7 ist das Gewicht der vier Patientengruppen als SDS-Werte in jährlichem Abstand dargestellt. Ebenso ist der jährliche Zugewinn an Gewicht im ersten Jahr der Therapie (Δ WH1-WH0) sowie im zweiten Jahr der Therapie (Δ WH2-WH1) angegeben.

1. Das Gewicht aller Patientengruppen nahm im Laufe der 2-jährigen Therapie konstant zu. Zu Beginn der Therapie zeigte die Gruppe 11p15 das stärkste Untergewicht, welches auch während der ganzen beobachteten Therapiezeit signifikant niedriger war als das Gewicht der SGA-Kontrollgruppe. Zusätzlich war das Gewicht der Gruppe 11p15 zu Beginn der Therapie, sowie nach 1 Jahr signifikant niedriger als das der Gruppe Idio ($p < 0,05$).
2. Die Gewichtszunahme im ersten Jahr der Therapie (Δ WH1-WH0) und im zweiten Jahr der Therapie (Δ WH2-WH1) war bei allen SRS- Patientengruppen signifikant stärker als bei der SGA-Kontrollgruppe. Die berechnete Differenz

ERGEBNISSE

Δ WH1-WH0 der Einzelwerte stimmt nicht mit der Differenz WH0 SDS - WH1SDS überein. Das liegt daran, dass sich die Gruppengröße von WH0 zu WH1 aus Datenmangel ändert (siehe Anzahl).

	11p15	UPD7	Idio	SGA
WH0 SDS	-6,10 *	-3,88	-4,45 •	-2,45 * •
± SD	3,54	1,30	1,91	0,68
Anzahl (n)	16	5	17	56
WH1 SDS	-4,50 *	-2,69	-3,42 •	-1,94 * •
± SD	3,51	1,25	1,91	0,67
Anzahl (n)	15	5	17	56
WH2 SDS	-3,61 *	-1,99	-2,67	-1,66 *
± SD	3,11	1,37	1,64	0,59
Anzahl (n)	15	4	14	50
Δ WH1-WH0	1,10 *	1,19 *	0,83 *	0,50 *
± SD	2,11	0,82	0,89	0,42
Δ WH2-WH1	0,89 *	0,77 *	0,69 *	0,36 *
± SD	0,11	0,30	0,45	0,29

Tab. 7: Gewicht zum Zeitpunkt vor Therapie (WHO) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) Therapie, angegeben als SDS-Wert. Gewichtszunahme als SDS-Wertdifferenz im ersten und zweiten Therapiejahr sind mit aufgeführt.

In Abbildung 14 ist die Entwicklung des Gewichts im Verlauf der WH-Therapie aufgetragen. Das Geburtsgewicht ist zum Vergleich mit aufgeführt.

Das Untergewicht, das schon bei Geburt bestand, prägte sich in der frühen Kindheit, ähnlich wie bei der Größe weiter aus. Das Gewicht nahm unter WH-Therapie bei allen Patientengruppen mit SRS vor allem im ersten Therapiejahr stark zu. Bei Gruppe 11p15 erkennt man eine enorme Gewichtszunahme im ersten Therapiejahr. Trotzdem bleibt die Gruppe 11p15 auch nach 2 Jahren WH-Therapie im untergewichtigen Bereich. Die Gruppe Idio und mUPD7 zeigten in der

ERGEBNISSE

Gewichtskurve über einen Verlauf von 2 Jahren ebenfalls einen deutliche Anstieg. Die SGA-Kontrollgruppe hingegen zeigte während der ganzen Beobachtungszeit einen konstanten Verlauf im normalgewichtigen Bereich.

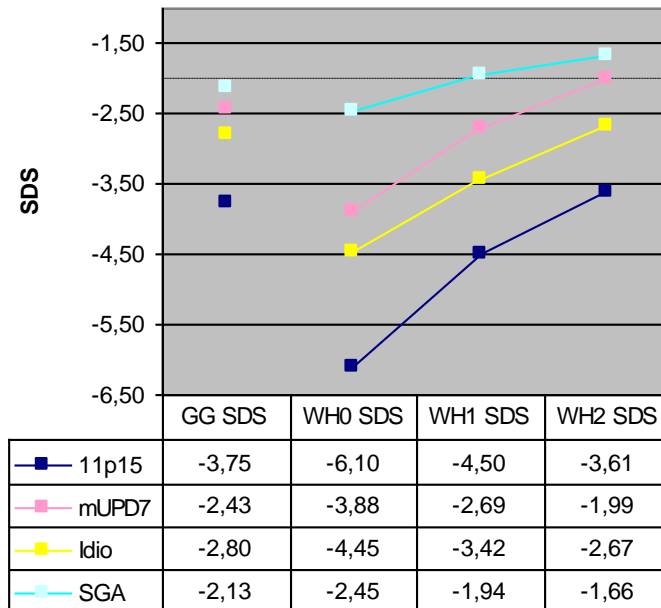


Abb. 14: Entwicklung des Gewichts über 2 Jahre WH-Therapie (WH0, WH1, WH2) im Vergleich zum Geburtsgewicht (GG).

3.5.6 Entwicklung des BMI über 2 Jahre WH-Therapie

Der BMI gibt Auskunft über das Gewicht eines Kindes im Verhältnis zur Größe. Tabelle 8 und Abbildung 15 stellen den Verlauf des BMI über den Zeitraum von 2 Jahren WH-Therapie dar.

Der BMI aller Patientengruppen mit SRS nahm im Laufe der 2-jährigen Therapie konstant zu. Zu Beginn der Therapie zeigte die Gruppe 11p15 den niedrigsten BMI, welcher während der ganzen beobachteten Therapiezeit signifikant niedriger war als der BMI der SGA-Kontrollgruppe. Weiterhin war der BMI der Gruppe 11p15

ERGEBNISSE

zu Beginn der Therapie, sowie nach 1 Jahr signifikant niedriger, als der BMI der Gruppe Idio ($p < 0,05$).

Die Patientengruppen mit SRS, aber vor allem die Gruppe 11p15 nahm im Verhältnis zur Größe am stärksten an Gewicht zu, und zwar vor allem im zweiten Therapiejahr. Die BMI-Gewichtszunahme der Gruppe 11p15, Idio und mUPD7 sind nach einem Jahr WH-Therapie sowie nach 2 Jahren Therapie signifikant höher als die Gewichtszunahme der SGA-Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

	11p15	UPD7	Idio	SGA
WH0 SDS	-3,75 *	-2,38	-2,55 •	-0,97 *•
± SD	2,12	1,29	1,91	0,76
Anzahl (n)	16	5	17	56
WH1 SDS	-3,50 *	-2,21	-2,13 •	-0,94 *•
± SD	2,65	1,05	1,88	0,80
Anzahl (n)	15	5	17	56
WH2 SDS	-2,80 *	-1,69	-1,82	-0,92 *
± SD	2,30	0,96	1,62	0,67
Anzahl (n)	15	4	15	50
Δ WH1-WH0	0,47 *	0,17 *	0,27 *	0,02 *
± SD	2,00	0,42	0,44	0,43
Δ WH2-WH1	0,69 *	0,42 *	0,42 *	0,09 *
± SD	0,76	0,37	0,40	0,26

Tab. 8: BMI zum Zeitpunkt vor Therapie (WHO) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) Therapie, angegeben als SDS-Wert. BMI-Zunahme als SDS-Wertdifferenz im ersten und zweiten Therapiejahr sind mit aufgeführt.

ERGEBNISSE

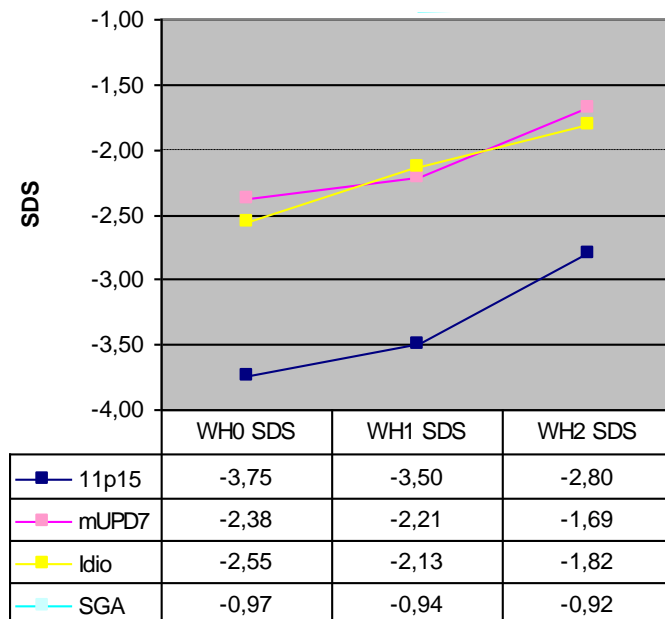


Abb. 15: Entwicklung des BMI über 2 Jahre WH-Therapie.

3.5.7 Die Entwicklung des Knochens - das Knochenalter

Tabelle 9 und Abbildung 16 stellen die Knochenalterretardierung der vier Patientengruppen zum Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn der WH-Therapie und nach 2 Jahren Therapie dar. Die Knochenalterretardierung ist berechnet aus der Differenz von Knochenalter und chronologischem Alter, und zeigt folglich die Entwicklungsverzögerung der Knochenreife.

1. Zu Beginn der WH-Therapie war bei allen Patientengruppen eine Entwicklungsverzögerung der Knochenreife festzustellen, welche sich statistisch nicht signifikant unterschied. Trotzdem ist beachtlich, dass die Gruppe mUPD7 eine Knochenalterretardierung von über zwei Jahren aufwies.

2. Nach 2 Jahren WH-Therapie war eine Akzeleration der Knochenreifung bei Gruppe 11p15, Idio und bei der SGA-Kontrollgruppe zu beobachten. Bei Gruppe 11p15 war keine Knochenalterretardierung mehr nachzuweisen, das Knochenalter entsprach dem chronologischen Alter. Im Gegensatz dazu ließ sich bei Gruppe

ERGEBNISSE

mUPD7 nach 2 Jahren WH-Therapie eine stärkere Verzögerung des Knochenalters feststellen. Das Knochenalter der Gruppe mUPD7 war zu dem Zeitpunkt signifikant stärker verzögert als das der Gruppe 11p15 ($p < 0,05$).

	11p15	mUPD7	Idio	SGA
KA Ret. WH0 (a)	-0,95	-2,25	-1,42	-1,37
± SD	0,83	1,07	1,43	0,92
Anzahl (n)	16	5	18	28
KA Ret. WH2 (a)	-0,36 *	-2,76 *	-1,15	-1,14
± SD	1,66	2,19	1,36	1,93
Anzahl (n)	17	5	15	31

Tab. 9: Knochenalterretardierung bei Therapiebeginn (WH0) sowie nach 2 Jahren (WH2) Therapie.

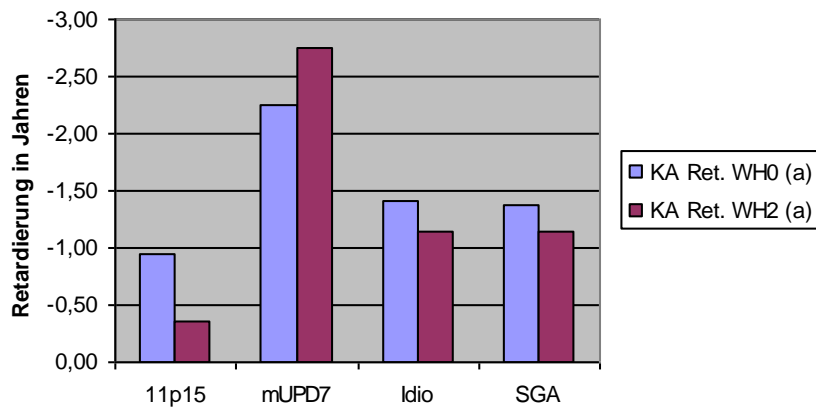


Abb. 16: Knochenalterretardierung in Jahren bei Beginn der Therapie (WH0) sowie nach 2 Jahren (WH2), negativ skaliert.

ERGEBNISSE

3.5.8 Pubertätsbeginn

In Tabelle 10 ist der Pubertätsbeginn der Patienten dargestellt. Der Pubertäts-Beginn bei den Mädchen wurde anhand des Bruststadiums B2 und bei den Jungen anhand des Volumens der Testes ermittelt ($\geq 4\text{ml}$). Der Pubertätsbeginn aller Patientengruppen ist jeweils nicht signifikant unterschiedlich und weicht kaum vom Referenzwert der Normalbevölkerung nach Abassi (1989) ab.

	Alle SRS	Geno SRS	11p15	UPD7	Idio	Normalbevölkerung*
Alter Mädchen B2	10,1	10,1	10,5	9,6	10,2	10,0
± SD	0,7	0,6	0,6	0,7	0,3	
Anzahl (n)	16	12	4	2	5	
Alter Jungen 4ml Testis	11,9	11,6	11,3	11,2	12,3	11,0
± SD	1,5	1,0	1,1	-	0,8	
Anzahl (n)	18	13	7	1	4	

Tab. 10: Pubertätsbeginn der Mädchen bei Bruststadium B2. Pubertätsbeginn der Jungen bei Hodenvolumen $\geq 4\text{ml}$ nach Marshall und Tanner (1969, 1970). [*Pubertätsbeginn der Normalbevölkerung nach Abassi, 1998].

3.5.8.1 Enantone®-Therapie

In Tabelle 12 sind alle Patienten mit SRS aufgeführt, die zur beobachteten Zeit in die Pubertät kamen und eine pubertätsbremsende Therapie (mit Enantone®, Leuprorelinacetat) erhielten. Insgesamt kamen 34 Patienten, dies sind 16 Mädchen und 18 Jungen, in die Pubertät. 50% der Mädchen und 55% Jungen erhielten eine pubertätsbremsende Therapie.

Alle SRS	Pubertätsstart Mädchen	E. Therapie- beginn	Pubertätsstart Jungen	E. Therapie- beginn
Anzahl (n)	16	8	18	10
Alter (Jahre)	10,15	10,06	11,93	11,42

Tab. 11: Anzahl der Kinder die in die Pubertät kamen und Anzahl der Kinder die eine pubertätsbremsende Therapie erhielten (E. Therapie), getrennt nach Mädchen und Jungen.

3.6 Wachstumsfaktoren

3.6.1 *Insulin-like growth factor I (IGF-I)*

Tabelle 9 und Abbildung 17-19 beschreiben die IGF-I-Werte der vier Patientengruppen (als SDS-Werte). Die Daten wurden zum Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn der WH-Therapie und im Verlauf von 2 Jahren WH-Therapie in jährlichen Abständen erhoben.

1. Die IGF-I-Werte der 11p15 Gruppe lagen zu Beginn der Therapie im Normbereich. Damit waren sie signifikant höher als die IGF-I-Werte der SGA-Kontrollgruppe und der Gruppe mUPD7 ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Gruppe mUPD7 wies vor Beginn der Therapie die niedrigsten IGF-I-Werte auf. Statistisch lagen die IGF-I-Werte der mUPD7 Gruppe unter den Werten der 11p15 Gruppe ($p < 0,05$).

2. Nach 1 Jahr WH-Therapie war bei allen vier Patientengruppen ein erwarteter Anstieg der Hormonwerte zu verzeichnen. Die IGF-I-Werte der Gruppe mUPD7 waren immer noch signifikant niedriger als die IGF-I-Werte der Gruppe 11p15 und der Gruppe Idio ($p < 0,05$; $p < 0,05$). Bei Gruppe 11p15 lies sich der höchste IGF-I-Wert verzeichnen.

3. Nach zwei Jahren WH-Therapie differierten die IGF-I-Werte der vier Patientengruppen statistisch nicht signifikant.

ERGEBNISSE

	11p15	mUPD7	Idio	SGA
IGF-I SDS WH0	-0,12 * •	-2,06 •	-0,85	-1,10 *
± SD	0,95	1,10	1,14	1,02
Anzahl (n)	20	5	22	56
IGF-I SDS WH1	1,21 *	-0,58 * •	1,05 •	0,66
± SD	0,70	1,90	1,11	1,11
Anzahl (n)	15	4	17	56
IGF-I SDS WH2	1,27	0,45	1,08	0,65
± SD	1,09	1,14	0,90	1,04
Anzahl (n)	15	3	16	49

Tab. 12: IGF-I-Werte als SDS-Werte bei Beginn der Therapie (WH0) sowie nach 1 (WH1) und nach 2 Jahren (WH2) WH-Therapie.

Die Abbildungen 16-18 stellen den Vergleich der IGF-I-Werte zum Zeitpunkt unmittelbar vor Therapiebeginn, nach 1 und nach 2 Jahren Therapie dar. Es lässt sich erkennen, dass die IGF-I-Werte der Gruppe 11p15 während der ganzen 2 Jahre im Vergleich zu Gruppe mUPD7, Idio und der SGA-Kontrollgruppe am höchsten waren. Hingegen waren die IGF-I-Werte der mUPD7 Gruppe während der ganzen 2 Jahre der Therapie am niedrigsten.

ERGEBNISSE

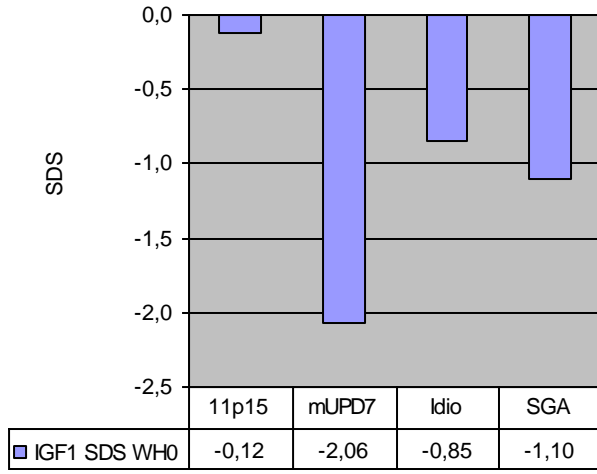


Abb. 17: IGF-I-Werte als SDS-Werte bei Therapiebeginn

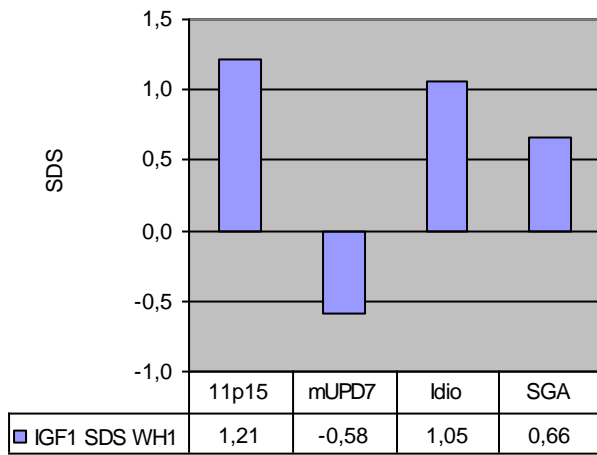


Abb. 18: IGF-I-Werte als SDS-Werte nach einem Jahr Therapie.

ERGEBNISSE

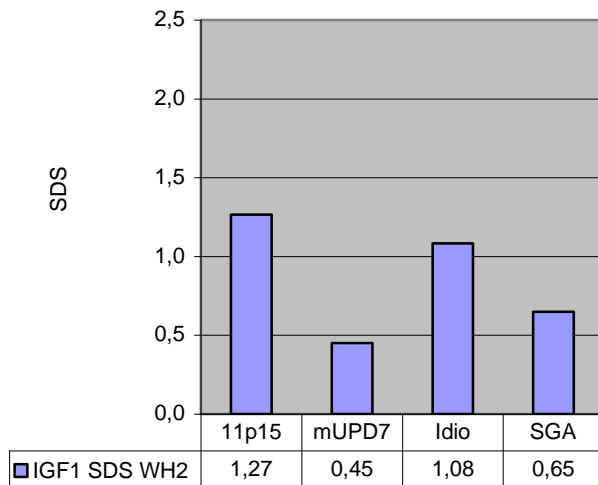


Abb. 19: IGF-I-Werte als SDS-Werte nach 2 Jahren Therapie.

3.6.2 Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)

In Tabelle 10 und in den Abbildungen 20-22 werden die IGFBP3-Werte der vier Patientengruppen als SDS-Werte dargestellt. Die Daten wurden erhoben unmittelbar vor Beginn der WH-Therapie und in jährlichen Abständen im Verlauf von 2 Jahren Therapie.

1. Vor Therapiebeginn stellten sich die IGFBP3-Werte der vier Patientengruppen im Normbereich dar. Den höchsten Wert erreichte die Gruppe 11p15, welcher gegenüber der SGA-Kontrollgruppe und der Gruppe Idio signifikant erhöht war ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

2. Nach einem Jahr WH-Therapie kam es bei allen Patientengruppen zum erwarteten Anstieg der IGFBP3-Werte. Die Gruppe 11p15 zeigte signifikant höhere Werte im Vergleich zur SGA-Kontrollgruppe. Auch nach 2 Jahren Therapie war der IGFBP3 -Wert der Gruppe 11p15 signifikant höher gegenüber dem Wert der SGA-Kontrollgruppe.

ERGEBNISSE

	11p15	mUPD7	Idio	SGA
IGFBP3 SDS WH0	1,25 * •	-0,34 •	0,35	0,30 *
± SD	1,21	0,95	1,24	1,03
Anzahl (n)	19	5	22	55
IGFBP3 SDS WH1	2,43 *	1,18	1,91	1,58 *
± SD	0,71	2,27	0,77	1,08
Anzahl (n)	15	4	17	56
IGFBP3 SDS WH2	2,38 *	2,14	1,93	1,38 *
± SD	0,93	1,24	0,76	1,03
Anzahl (n)	15	3	15	49

Tab. 13: IGFBP3-Werte als SDS-Werte bei Beginn der Therapie sowie nach 1 und 2 Jahren Therapie.

Die Abbildungen 19-21 zeigen die IGFBP3-Werte der vier Patientengruppen im Vergleich. Man erkennt auf Abbildung 20, dass Gruppe 11p15 vor Beginn der Therapie die höchsten IGFBP3- Werte aufwies, ebenso wie nach 1 beziehungsweise nach 2 Jahren Therapie Abbildung 21 und 22. Die IGFBP3-Werte der Gruppe mUPD7 waren die niedrigsten der Patientengruppen vor Beginn der Therapie, sowie nach einem Jahr Therapie.

ERGEBNISSE

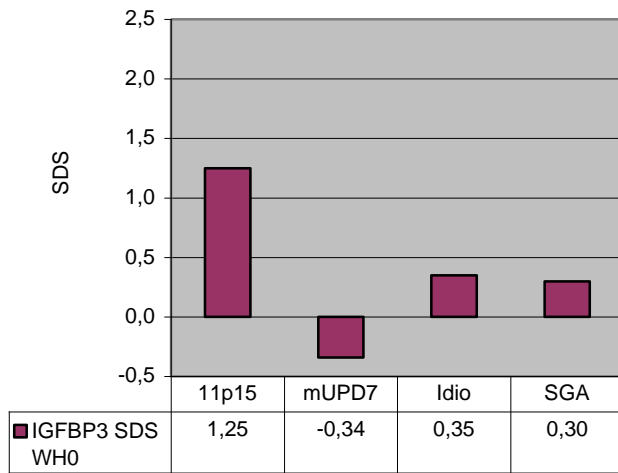


Abb. 20: IGFBP3-Werte als SDS-Werte vor Beginn der WH-Therapie.

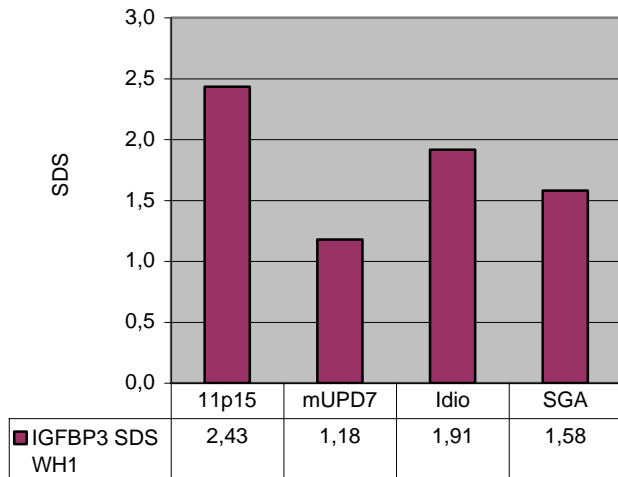


Abb. 21: IGFBP3-Werte als SDS-Werte nach 1 Jahr WH-Therapie.

ERGEBNISSE

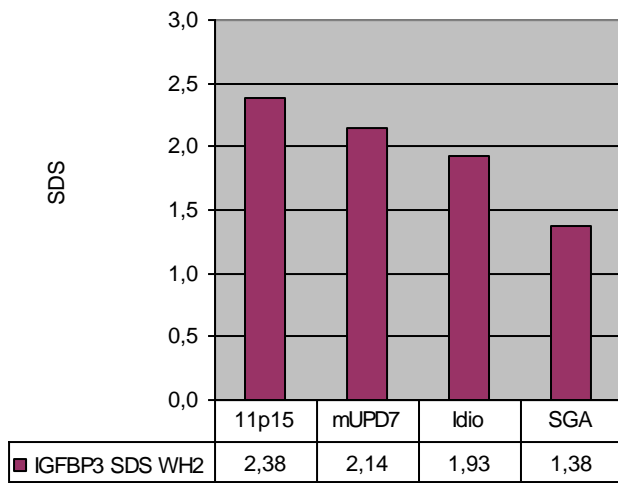


Abb. 22: IGFBP3-Werte als SDS-Werte nach 2 Jahren WH-Therapie.

4 DISKUSSION

Ziel der Arbeit war es, die verschiedenen Genotypen des SRS der klinischen Ausprägung gegenüberzustellen und eine Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp zu prüfen. Zusätzlich werden die Ergebnissen der laborchemischen Wachstumsfaktoren mit der Ätiologie des Kleinwuchses in Verbindung gebracht und diskutiert.

4.1 Genotypisierung

Mittels molekulargenetischer Untersuchungen konnte eine Genotypisierung der Patienten vorgenommen werden. Bei 10% der SRS-Patienten zeigte sich eine maternale uniparentale Disomie des Chromosoms 7 (mUPD7) und bei 42% der Patienten eine Hypomethylierung der ICR1 in der Region 11p15. Weiterhin wiesen ein Patienten eine maternal vererbte Duplikation in der Region 11p14 auf und ein weiterer Patienten eine balancierte Inversion der Region 11p15p15.3.

Die typische Verteilung der Genotypen des SRS bestätigte sich in unserer Studie (Netchine et al., 2007; Bliet et al., 2006; Eggermann et al., 2006; Nakabayashi et al., 2002; Preece et al.1997, Monk et al., 2002; Rossignol, 2006; Abu Amero et al., 2008).

4.2 Klinische Merkmale und die Diagnose SRS

Die bisher publizierten typischen Charakteristika des SRS ließen sich auch in unsere Studie bestätigen (Wollmann et al., 1995; Price et al., 1999; Netchine et al., 2007). In Tabelle 14 ist die Prävalenz der einzelnen Symptome des SRS unserer Studie im Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien aufgeführt.

DISKUSSION

	Eig. Studie (n=65)	Netchine et al. (n=39)	Wollmann et al.(n=143)	Price et al. (n=50)
GG oder GL \leq -2SDS	94%	-	94% (GG)	72% (GG)
dreieckiges Gesicht	92%	-	79%	>62%
Größe \leq -2SDS	90%	-	99% *	72% **
Klinodaktylie V	77%	64%	68%	56%
typisches Gesicht	71%	-	-	62%
relative Makrozephalie	67%	85%	64%	70%
BMI \leq -2SDS	65%	61%	-	-
Asymmetrie	63%	64%	51%	34%
Ohranomalien	62%	-	53%	-
Brachydaktylie V	26%	-	48%	-
herabgezogene Mundwinkel	14%	-	46%	-
Café-au-lait-Flecken	11%	18%	19%	4%
Prominente Stirn	-	92%	-	-
Ernährungsschwierigkeiten	-	82%	-	56%
Magensonde >2 Monate	11%	-	-	-

Tab. 14: Prävalenz der wichtigsten Symptome des SRS. Verglichen werden die Ergebnisse der eigenen Studie im Vergleich zu Netchine et al.(2007), Wollmann et al. (1995) und Price et al. (1999). Nicht vorhandene Daten wurden mit „-“ angegeben. [*allg. Kleinwuchs <1 SDS ; ** z.T. mit WH-Behandlung]

4.2.1 Die Diagnosestellung

Die Diagnosestellung des SRS ist auf Grund der Heterogenität des Krankheitsbildes diffizil. Price et al. veröffentlichten 1999 diagnostische Kriterien anhand derer die Diagnosestellung eindeutiger werden sollte.

DISKUSSION

Sie setzten 4 von 6 Kriterien voraus: Geburtsgewicht geringer als -2 SDS, postnatale Wachstumsretardierung, relative Makrozephalie, klassischer fazialer Phänotyp und Asymmetrien.

2007 empfohlen Netchine et al. modifizierte Diagnosekriterien. Voraussetzung für die Diagnose SRS ist ein zu klein geborenes Kind (SGA) und die Erfüllung von 3 der folgenden 5 Kriterien:

- postnatale Wachstumsretardierung mit einer Größe <2 SDS,
- relative Makrozephalie bei Geburt,
- Asymmetrie,
- prominente Stirn,
- Ernährungsschwierigkeiten oder BMI < 2 SDS.

In unserer Studie sind die häufigsten klinischen Merkmale ein Geburtsgewicht / Geburtlänge geringer als -2 SDS, eine dreieckige Gesichtsform, eine Größe geringer als -2 SDS bei Erstvorstellung, eine Klinodaktylie des fünften Fingers, ein typisches Gesicht, eine relative Makrozephalie bei Geburt, einen BMI geringer als -2 SDS und Körperasymmetrien (siehe Tabelle 14). In Betracht auf die häufigsten Merkmale unserer Patienten mit SRS, sind die Diagnosekriterien von Netchine et al. (2007) sinnvoll. Das neu eingeführte Kriterium des geringen Körpergewichts (BMI < -2 SDS) ist auch in unserer Studie ein sehr häufiges Merkmal (65%) und demnach sehr gut zur Diagnosesicherung geeignet. Nicht nachvollziehbar ist der Verzicht auf das Kriterium des dreieckigen Gesichts oder des SRS-typischen Aspekts, welches in unserer Studie eine Prävalenz von 92% zeigt und in anderen klinischen Studien ebenfalls ein sehr häufiges Merkmal ist (Wollmann et al. 1995; Hitchins et al, 2001, Eggermann et al., 1997).

4.2.2 Klinische Merkmale

4.2.2.1 Klinische Merkmale des Silver-Russell-Syndroms mit mUPD7

Ausgrund unsere Daten war eine leichtere Ausprägungsform des mUPD7 SRS zu vermuten. Die Patienten der Gruppe mUPD7 wiesen sowohl weniger Körperasymmetrien (40%), als auch seltener ein SRS-typisches Gesicht (40%) auf im Vergleich zu den Patienten mit 11p15 SRS. Weiterhin präsentierten die Kinder mit mUPD7 seltener Café-au-lait-Flecken, herabgezogene Mundwinkel, sowie Klinodaktylien des kleinen Fingers oder Vier-Fingerfurchen.

Price et al. (1999) beschrieben beim mUPD7 SRS einen leichteren Schweregrad des klinischen Phänotyps. Der Fokus ihrer Studie lag auf schwach ausgeprägten Gesichtsmerkmalen, sowie dem Fehlen von SRS-typischen Körperasymmetrien. Ebenso vermuteten Hannula et al. (2001 b) anhand von 4 SRS-Patienten mit mUPD7 sowie publizierter Literatur eine leichtere Ausprägung des mUPD7 Typs. Kotzot (2008) versuchte aus der Literatur phänotypische Unterscheide zwischen mUPD7 SRS-Patienten (n= 38) und 11p15 SRS-Patienten (n= 59) herauszuarbeiten. Eine trianguläre Gesichtsform war bei Patienten mit mUPD7 SRS (97%) deutlich häufiger zu dokumentieren als bei Patienten mit 11p15 SRS (67%). Beim 11p15 SRS scheint jedoch die vorspringende Stirn häufiger und ausgeprägter zu sein (88%) als beim mUPD7 SRS (68%). Körperasymmetrien wiesen 60% der mUPD7 Patienten und 77% der 11p15 SRS-Patienten auf (Kotzot, 2008).

Schlussfolgerung

In unserem Kollektiv ist eine leichtere Ausprägungsform des mUPD7 Typs zu erkennen, dies muss jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahl (n=5) relativiert werden. In der Literatur lassen sich wenige Belege für die mildere Ausprägung des mUPD7 SRS Typs finden.

Eine Einteilung des Schweregrads der Asymmetrien sowie eine Unterscheidung in starke oder schwache faziale Merkmale haben wir nicht vorgenommen. Dies wäre

DISKUSSION

eine Möglichkeit, um eine leichtere Ausprägungsform des SRS besser abzugrenzen.

4.2.2.2 Klinische Merkmale des Silver-Russell-Syndroms mit Epimutation in der Region 11p15

Unsere Ergebnisse veranlassten zur Annahme einer starken Ausprägungsform des 11p15 SRS. Neben dem signifikant niedrigeren Geburtsgewicht präsentierten Patienten mit 11p15 SRS in unserer Studie ein höheres Vorkommen von relativer Makrozephalie (bei Geburt) im Vergleich zu Patienten mit idiopathischem SRS ($p < 0,01$). Ebenso wies die Patientengruppe in 83% der Fälle Körperasymmetrien auf. Die Patienten mit idiopathischem SRS hingegen zeigten nur in 46% der Fälle Körperasymmetrien. Postnatale Nahrungssondierung für länger als 2 Monate benötigten 24% der Patienten mit 11p15 SRS, und nur 5% der Patienten mit idiopathischem SRS. Das Merkmal der nach unten gezogene Mundwinkel boten 19% der Kinder mit 11p15 SRS und 5% der Kinder mit idiopathischem SRS. Eine dreieckige Gesichtsform, ein typisches Gesicht für SRS, Ohranomalien, Klinodaktylie des kleinen Fingers und Café-au-lait-Flecken lagen in annähernd gleichen prozentualen Häufigkeiten vor.

Netchine et al. (2007) bestimmten ebenfalls eine signifikant höhere Präsenz der SRS-typischen Symptome beim 11p15 SRS ($n=25$) gegenüber dem idiopathischen SRS. Sie wiesen ein signifikant höheres Vorkommen von Körperasymmetrien, relativer Makrozephalie bei Geburt und ein leichteres Geburtsgewicht, -länge auf. Ebenso kamen eine prominente Stirn, ein geringerer BMI im Kindesalter sowie Ernährungsschwierigkeiten beim 11p15 SRS signifikant häufiger vor als beim idiopathischen SRS. Kotzot (2008) beschrieb eine stärkere Prävalenz der relativen Makrozephalie und der prominenten Stirn bei Patienten mit 11p15 SRS. Zusätzlich erwähnte er die ausgeprägte Mikrognathie welche die dreieckige Gesichtsform stärker zum Ausdruck bringt.

DISKUSSION

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse weisen auf eine stärkere Ausprägungsform des 11p15 SRS. Auch andere Studien konnten eine größere Prävalenz der SRS-typischen Symptome wie Körperasymmetrien, relativer Makrozephalie und vorspringender Stirn verzeichnen (Eggermann et al., 2005; Netchine et al., 2007; Kotzot, 2008). Ein prospektives Studiendesign mit standardisierten Bewertungskriterien könnte genauere Aufklärung über die Ausprägung der verschiedenen SRS-Typen geben. Die geringe Prävalenz des Silver-Russell-Syndroms, sowie die altersabhängige Veränderung SRS-typischer Merkmale macht die praktische Umsetzung jedoch schwierig.

4.2.3 Auxologie

Eines der Hauptsymptome des SRS ist die schwere intrauterine Wachstumsretardierung. In unserer Kohorte war die vorgeburtliche Wachstumsretardierung je nach Genotyp unterschiedlich stark ausgeprägt. Gruppe 11p15 wies die stärkste Wachstumsretardierung auf und Gruppe mUPD7 zeigte nur eine geringe Wachstumsretardierung.

4.2.3.1 Auxologie beim 11p15 SRS

Das Geburtsgewicht und die Geburtslänge der Kinder mit 11p15 SRS waren in unserer Studie signifikant erniedrigt, im Vergleich zu nicht syndromatischen SGA-Kindern sowie im Vergleich zu Patienten mit mUPD7 SRS oder mit idiopathischem SRS.

Netchine et al. (2008) ermittelten ebenfalls ein signifikant stärkere intrauterine Wachstumsretardierung bei Kindern 11p15 SRS (n=25) im Vergleich zu non-11p15-SRS-Patienten (GG: -3,4 ±0,7 SDS; GL: -4,4 ±1,5 SDS).

DISKUSSION

Man kann also von einer erheblichen intrauterinen Wachstumsretardierung beim 11p15 SRS ausgehen, welche insbesondere stärker ausgeprägt ist als beim idiopathischen SRS und beim mUPD7 SRS.

4.2.3.2 Auxologie beim mUPD7 SRS

Patienten mit mUPD7 SRS zeigten bei Geburt ein stark reduziertes Geburtsgewicht, und eine im Normbereich liegende Geburtslänge. Im Vergleich zu Patienten mit 11p15 sind Patienten mit mUPD7 SRS bei Geburt signifikant schwerer und länger, also weniger stark wachstumsretardiert. Nicht signifikant unterschiedlich zeigten sich Geburtslänge und Geburtsgewicht der Patienten mUPD7 gegenüber der SGA-Kontrollgruppe.

Kotzot (2007) bestimmte bei 33 Kindern mit mUPD7 aus der Literatur ein durchschnittliches Geburtsgewicht von $-2,62 \pm 1,28$ SDS und eine durchschnittliche Geburtslänge von $-2,94 \pm 1,63$ SDS. Das Geburtsgewicht der Patienten mit mUPD7 aus der Studie Kotzot (2007) entspricht in etwa dem Geburtsgewicht der Gruppe mUPD7 in unserer Studie. Die Geburtslänge ist jedoch deutlich reduzierter als die Geburtslänge der mUPD7 Gruppe in unserer Studie. Folglich muss, auch auf Grund der geringen Patientenzahl der Gruppe mUPD7 ($n=5$), von einem zufälligen Auftreten der annähernd normalen Geburtslänge ausgegangen werden. Trotzdem weisen die Zahlen von Kotzot (2007), ebenso wie die unseren auf eine allgemein schwächer ausgeprägte intrauterine Wachstumsretardierung bei mUPD7 Patienten als bei Patienten mit 11p15 SRS.

4.2.3.3 Auxologie beim Idiopathischen SRS

Die Patienten mit idiopathischem SRS waren bei Geburt im Schnitt um eine halbe Standardabweichung kleiner und schwächer als die nicht syndromatische SGA Gruppe (N.S.). Ähnliche Zahlen lieferten Netchine et al. (2008), welche ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich waren.

4.2.3.4 Die relative Makrozephalie

Relative Makrozephalie beim 11p15 SRS

83% der Patienten mit 11p15 SRS wiesen eine relative Makrozephalie auf. Dies war signifikant häufiger gegenüber der SGA-Kontrollgruppe, die in 29% der Fälle eine relative Makrozephalie zeigten. Netchine et al. (2008) publizierten ähnliche Ergebnisse: 84,6% der Patienten mit 11p15 SRS und 18,7% der nicht syndromatischen SGA-Kinder präsentierten eine relative Makrozephalie, was sich ebenfalls signifikant unterschiedlich war ($<0,0001$).

Relative Makrozephalie beim mUPD7 SRS

In unserer Studie wies kein Kind mit mUPD7 SRS bei Geburt eine relative Makrozephalie auf. Dies war signifikant seltener, als bei Patienten mit 11p15 SRS (83%). Hannula et al. (2001 b) beschrieben jedoch 4 von 4 mUPD7 SRS-Patienten mit relativer Makrozephalie bei Geburt. Der Kopfumfang bei Geburt war bei diesen vier Kindern, ähnlich zu unserer Definition der relativen Makrozephalie, zwischen 1,4 und 3,5 SDS größer als das Geburtsgewicht oder die Geburtslänge. Auch in der Literatur bestimmten Hannula et al. (2001 b) bei 65% der Patienten mit mUPD7 SRS eine relative Makrozephalie bei Geburt. Kotzot (2008) konnte anhand bisheriger Publikationen bei mehr als 92% der Fälle mit mUPD7 und SRS ($n=38$) eine relative Makrozephalie bei Geburt bestätigen.

In Anbetracht dieser Fakten müssen wir annehmen, dass die relative Makrozephalie jeweils bei mUPD7, als auch beim 11p15 SRS ein ähnlich häufiges Vorkommen zeigt. Dieses Ergebnis bestätigt jedoch, dass die relative Makrozephalie bei Geburt allgemein ein bedeutendes Merkmal des Silver-Russell Syndroms ist.

Schlussfolgerung

Die enorm ausgeprägte Wachstumsretardierung und das häufige Auftreten der relativen Makrozephalie des 11p15 SRS lässt sich mit der oben beschriebenen stärkeren Ausprägung anderer SRS-typischer Merkmale vereinbaren. Über einer Korrelation oder sogar einen direkten Zusammenhang zwischen der relativen Makrozephalie und der intrauterinen Wachstumsretardierung lässt sich spekulieren.

Die Patienten mit mUPD7 in unserer Studie zeigten eine leichtere Ausprägung des SRS, vor allem aber sind sie weniger von der intrauterinen Wachstumsretardierung betroffen. Für eine generell leichtere Ausprägungsform des mUPD7 SRS lassen sich in der Literatur wenig Hinweise finden, die geringere intrauterine Wachstumsretardierung des mUPD7 SRS wird jedoch häufig beschrieben (Kotzot, 2007).

4.2.4 Bildung und Intelligenz

Um die Intelligenz der Kinder zu quantifizieren, wurden in unserer Studie Informationen über Entwicklung und Beschulung zusammen getragen.

15% aller Patienten mit SRS besuchten eine Fördereinrichtung.

Auch die Studie von Price et al. (1999) über das SRS belegte, dass 15% der betroffenen Patienten (n=38) eine Ausbildung in einer Förderschule erhielten.

Im Vergleich hierzu besuchten nach dem Statistischen Bundesamt Deutschland im Jahre 2006/2007 16% aller Schüler und Schülerinnen in Deutschland eine Förderschule.

Die geistige Entwicklung der Kinder mit Silver-Russell-Syndrom wurde bisher wenig untersucht. Lai et al. (1994) führte erstmals eine systematische Studie zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit SRS durch. Mit Hilfe der Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) untersuchte er eine Stichprobe von 25 Patienten. Der durchschnittliche Intelligenzquotient der SRS-Patienten lag mit einem IQ-Wert von 85,9 zirka eine Standardabweichung unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung (IQ-Wert=100). Noeker und Wollman

DISKUSSION

veröffentlichten 2004 eine Studie zur kognitiven Entwicklung beim SRS: Die 36 untersuchten Kinder erreichten einen durchschnittlichen IQ-Wert von 95,72 Punkten, was im Vergleich zur Geschwisterkontrollgruppe und der populationsbezogenen Altersnorm signifikant geringer ausfiel.

Es bestätigte sich, dass das SRS mit einem Risiko für die kognitive Entwicklung einhergeht. Faktoriell begünstigend wirkt das soziale Umfeld. Das bedeutet, dass ein Kind mit SRS, durch das deutlich jüngere Aussehen nicht altersentsprechend behandelt wird, und so weniger kognitiv gefördert wird. Trotzdem ist aus der Studie herauszulesen, dass das Ausmaß einer kognitiven Unterentwicklung deutlich geringer ausfällt als 1994 von Lai et al. beschrieben.

4.2.4.1 Entwicklung des zentralen Nervensystems und das IGF-System

Interessanter Weise sind auch Wachstumsfaktoren an der Entwicklung des Zentralen Nervensystems und des Gehirns beteiligt (Dupont und Holzenberger, 2003). Dupont und Holzenberger beschrieben eine ernsthafte Entwicklungsverzögerung des Hirnes bei Mäusen mit IGF-I- oder IGF-I-Rezeptor-Mangel. Ebenso ermittelten sie eine Zunahme der Hirnmassen und eine Zunahme der Anzahl an Neuronen sowie einer besseren Myelinisierung der Neurone bei einer IGF-I-Überproduktion. Ob man jedoch von einer größeren Hirnmasse auf eine gesteigerte Intelligenz schließen kann, ist schlussendlich fraglich.

Schlussfolgerung

Anhand der Beschulung konnten wir in unserer Studie keine kognitive Einbuße bei Patienten mit SRS feststellen. Andere Studien zeigten jedoch, dass das SRS mit einem Risiko für eine leichte kognitive Unterentwicklung einhergeht (Lai et al., 1994; Noeker und Wollmann, 2004).

4.3 Intrauterines Wachstum und das IGF-System

4.3.1 Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

Als Grund für die intrauterine Wachstumsretardierung wurden bisher zunehmende Plazentainsuffizienz sowie Kalzifizierungen vermutet (Wollmann et al., 1995).

Yamazawa et al. (2008 a) fanden beim 11p15 SRS (n=20) eine positive Korrelation zwischen Plazentagewicht und Geburtsgewicht bzw. -länge. Die Plazentahypoplasie war beim 11p15 SRS häufiger und stärker ausgeprägt als beim idiopathischen SRS. Ebenso waren bei ersteren histologisch häufiger hypoplastische Chorionzotten festzustellen.

Bei 3 mUPD7 Kindern fanden Yamazawa et al. (2008 b) ebenfalls Plazentahypoplasien ohne makroskopische Abnormalitäten; eine histologische Abklärung war leider nicht vorgenommen worden.

Es ist also wahrscheinlich, dass die Hypoplasie und die morphologischen Veränderungen der Plazenta in der Genese der IUGR beim SRS involviert sind.

4.3.2 Die Plazenta und das IGF-System

Baker et al. (1993) und Powell-Braxton et al. (1993) veranschaulichten den Einfluss von Defekten des *IGF-I*-, *IGF-II*- Gens oder des *IGF-I*- oder *IGF-II*-Rezeptorgens auf das fetale Wachstum. Anhand von Knockoutmäusen und transgenen Mäusen demonstrierten sie, dass vor allem das *IGF-II* Gen für ein optimales Wachstum von Plazenta und Fetus notwendig sind. So waren *IGF-I* Knockoutmäuse 40% kleiner als der Wildtyp und hatten eine normalgroße Plazenta. *IGF-II* Knockoutmäuse waren ebenfalls um 40% kleiner als der Wildtyp, während zusätzlich ein verringertes Plazentawachstum zu beobachten war. Ein kombinierter Knockout des *IGF-I* und *IGF-II* Gens reduzierte die Größe der Mäuse um etwa 70% bezogen auf die Normalgröße.

DISKUSSION

Im Gegensatz dazu kam es bei Störung des *IGF-II-Rezeptor* Gens und bei Überexpression des *IGF-II* Gens zu übermäßigem intrauterinen Wachstum (Murphy et al., 2006, Gicquel et al., 2006).

4.3.3 Die Plazenta und das Gen *IGF-II/H19* beim 11p15 SRS

Fowden et al. (2006) bestätigte den Einfluss des reziprok geprägten Gens *IGF-II / H19* auf die Entwicklung und Morphologie sowie Kapazität des Nahrungstransfers der Plazenta am Mausmodell. Nach Fowden et al. erhöht die Expression von IGF-II die fetale Nahrungszufuhr über oben genannte Faktoren und damit das fetale Wachstum. Sie beschrieben eine parakrine Wirkung von IGF-II, die die Größe und Morphologie der Plazenta steuert, und eine endokrine Wirkung von IGF-II, die die funktionale Transportkapazität der Plazenta reguliert. Gleichermaßen berichteten andere über die allgemeine Plazentahypoplasie in der kompletten *IGF-II* null Plazenta im Mausmodell (Han und Carter, 2000). Es wurde über einen noch unbekanntem IGF-Rezeptor spekuliert, der die IGF-II Wirkung und das Wachstum in der Plazenta steuert (Efstratiadis, 1998; Fowden et al., 2006).

Schlussfolgerung

Die Expression von IGF-II spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des fetalen Wachstums. Eine verringerte Expression von IGF-II, wie es beim 11p15 SRS vorzufinden ist, kann vor allem durch eine hypoplastische Plazenta und deren morphologische Veränderungen zu verringertem Nahrungsangebot für den Feten führen (Fowden et al., 2006).

Die Ursache der intrauterinen Wachstumsretardierung beim mUPD7 SRS ist noch ungeklärt. Vermutlich spielt die Plazentahypoplasie ebenfalls eine Rolle. Ob noch weitere Faktoren mit involviert sind, wäre weiter zu beleuchten. Hierzu wäre eine Messung der Serumspiegel von Wachstumsfaktoren unmittelbar postnatal sicher hilfreich.

4.4 Wachstum / Entwicklung und WH-Therapie

4.4.1 Fehlendes Postnatales Wachstum

Bei allen Patientengruppen war eine intrauterine Wachstumsretardierung zu verzeichnen. Postnatal fielen die Patienten auf, durch fehlendes Aufholwachstum und eine allgemeine Gedeihstörung.

Der SDS-Wert der Größe der Patienten mit mUPD7 fiel während der ersten 6 Lebensjahre um fast 2 Standardabweichungen. Patienten mit idiopathischem SRS verloren im Mittel 0,94 Standardabweichungen und die Größe der SGA-Kontrollgruppe reduzierte sich im Mittel um 1,05 Standardabweichungen im frühen Kindesalter. Bei Kindern mit 11p15 SRS hingegen änderte sich die Größe in Relation zum Alter bis zum 6. Lebensjahr kaum. Der SDS-Wert blieb bei etwa -3,7 SDS. Bei Therapiebeginn ließ sich zwischen den Größen der einzelnen Patientengruppen keine signifikante Differenz mehr eruieren.

Für das Phänomen des relativen Größenverlustes im frühen Kindesalter vor allem beim mUPD7 SRS lassen sich in der Literatur keine vergleichbaren Beobachtungen finden. Die Ursache ist bisher ungeklärt. Faktoriell begünstigend wirken sicher die Ernährungsschwierigkeiten beim SRS. Diese stehen im Verdacht, mit häufig vorkommenden gastroösophagealen Erkrankungen im Zusammenhang zu stehen. Kinder mit SRS wiesen in 34% einen gastroösophagealen Reflux, in 25% eine Refluxösophagitis und in 25% eine Nahrungsmittelaversion auf (Anderson et al., 2002).

4.4.2 Wachstumshormontherapie

4.4.2.1 Größenentwicklung

Alle Patientengruppen präsentierten unter WH-Therapie ein sehr gutes Aufholwachstum. Es war ein Größenzugewinn von plus 0,8 -1,2 Standardabweichungen im ersten Jahr und ein Größenzugewinn von plus 0,5 - 0,7 Standardabweichungen

DISKUSSION

im zweiten Jahr der Therapie zu verzeichnen. Das Aufholwachstum der einzelnen Gruppen, im speziellen im Vergleich zur SGA-Kontrollgruppe zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 15). Andere Studien konnten im Ansprechen auf WH zwischen Kindern mit SRS und nicht syndromatischen SGA-Kindern ebenfalls keinen signifikanten Unterschied beobachten (siehe Übersicht Stanhope et al., 1998).

	11p15	± SD	mUPD7	± SD	Idio	± SD	SGA	± SD
WH0 SDS	-3,86	1,28	-3,40	1,18	-3,73	1,16	-3,23	0,80
WH1 SDS	-2,76	1,25	-2,17	1,35	-2,94	1,18	-2,31	0,75
WH2 SDS	-2,21	1,20	-1,57	1,60	-2,49	1,13	-1,84	0,84
Zielgr.SDS	-0,15	0,64	0,10	0,42	-0,04	0,97	-0,58	0,86

Tab. 15: Größenentwicklung als SDS-Wert im Verlauf von 2 Jahren WH-Therapie (WH0 bei Therapiestart; WH1 nach 1 Jahr; WH2 nach 2 Jahren). Die Zielgröße wurde anhand der Größe der Eltern berechnet.

Tabelle 15 zeigt den Wachstumsverlauf der Patienten mit 11p15 SRS, mUPD7 SRS, Patienten mit idiopathischem SRS (Idio) und der SGA-Kontrollgruppe (SGA) innerhalb von 2 Jahren WH-Therapie. Der Vergleich mit anderen aktuellen Studien fällt schwer, da sich keine Studien zur WH-Therapie finden, die die verschiedenen Genotypen des SRS berücksichtigen. Trotzdem sind im Folgenden einige wichtige Studien aufgeführt, die das Wachstum unter WH-Therapie bei Kindern mit SRS beobachteten:

Ranke et al. (1996) veröffentlichten Daten aus der Kabi International Growth Study von 127 SRS und 517 SGA Patienten. Die Patienten erhielten eine WH-Dosis von im Median 33µg/kg/d. Kinder mit SRS erreichten einen Größenzugewinn von 0,7 Standardabweichungen im ersten Jahr der WH-Therapie (von -3,5 SDS auf -2,8 SDS). Die nicht syndromatischen SGA-geborenen Kinder verbesserten sich in ihrer Größe im Mittel um 0,6 Standardabweichungen im ersten Jahr (von -3,0 SDS auf -2,4 SDS), was sich statistisch nicht signifikant unterschiedlich zu Kindern mit SRS

DISKUSSION

darstellte. Rakover et al. (1996) eruierten bei 33 Kindern mit SRS unter WH-Therapie mit 20 µg/kg/d einen Größengewinn von 0,4 Standardabweichungen im ersten Jahr (von -3,2 SDS auf -2,8 SDS) und um weitere 0,4 Standardabweichungen im zweiten Jahr.

Im Vergleich zu den genannten Studien fällt auf, dass unsere Patientengruppen vor allem im ersten Therapiejahr einen stärkeren Größenzugewinn aufwiesen. Dies lässt sich durch eine höhere Behandlungsdosis an WH (>50µg/kg/d) erklären.

Auch De Zegher et al. (1996, 2005) eruierten bei kleinwüchsigen SGA-Kindern ein signifikant besseres Ansprechen auf höhere WH-Dosen.

Interessanter Weise zeigten Azcona et al. (1998) in eine Studie über die Behandlung von 58 SGA Patienten, darunter 53% mit der Diagnose SRS, dass eine Wachstumshormoninsuffizienz keinen Einfluss hat auf das Ansprechen der WH-Therapie. Im ersten Therapiejahr wiesen sowohl Patienten mit Wachstumshormoninsuffizienz als auch Patienten ohne Wachstumshormoninsuffizienz bei einer Dosis von ca. 50 µg/kg/d einen Größenzugewinn von + 0,7 SDS im zweiten Jahr von weiteren 0,5 SDS auf.

4.4.2.2 Gewichtsentwicklung und BMI

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass SRS-Patienten deutlich dünner bzw. leichter sind als nicht syndromatische SGA-Kinder. Damit bestätigten sich die Daten bisher publizierter Studien (Ranke et al., 1996; Rakover et al., 1996; Chernausek et al., 1996; Azcona et al., 1998). Bemerkenswert war, dass Patienten mit 11p15 SRS, als leichteste Patientengruppe, innerhalb der 2 Jahre WH-Therapie am stärksten an Gewicht zunahm ($p < 0,05$). Nach 2 Jahren WH-Therapie war statistisch zum Gewicht der Kinder mit mUPD7 oder mit idiopathischem SRS kein signifikanter Unterschied mehr nachzuweisen. Nicht SRS-typisch zeigten sich die Patienten mit mUPD7. Sie waren während der beobachteten Zeit annähernd normalgewichtig.

DISKUSSION

Die BMI-Entwicklung verhielt sich erwartungsgemäß ähnlich zur Gewichtsentwicklung. Den größten Zugewinn innerhalb von 2 Jahren WH-Therapie konnte Gruppe 11p15 verzeichnen.

4.4.2.3 *Wachstumshormondosis*

Die Wachstumshormondosis war individuell angepasst. Die Patienten erhielten im Mittel eine Dosis von etwa 50 µg/kg/d. Zwischen den durchschnittlichen Hormondosen der Patientengruppen war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

4.4.2.4 *Entwicklung des Knochens*

Das Knochenalter zeigt die biologische Reife eines Kindes an, und lässt damit Rückschlüsse auf das noch verbleibende Wachstumspotenzial des Kindes zu. So weist ein retardiertes Knochenalter auf ein gutes Wachstumspotenzial hin. Beim SRS wird in der Literatur über eine durchschnittliche Knochenalterretardierung von 1,6 Jahren berichtet, die über das Alter von drei bis acht Jahren andauert. Im Alter von etwa 10 Jahren holt das Knochenalter unverhältnismäßig auf, jedoch ohne angemessenes Aufholwachstum (Tanner et al., 1975; Wollmann et al. 1995). Die Ursache für das schnelle Nachreifen des Knochens ist nicht bekannt (Stanhope et al., 1998).

Unter hoch dosierter WH-Therapie kommt es zu einer schnelleren Knochenreifung. Diese beläuft sich nach Chaussain et al. (1994) und de Zegher et al., (1996) auf 1,2 - 1,33 Jahren pro Jahr bei einer WH-Dosis von 100 µg/kg/d.

Rakover et al. (1996) und Albanese et al. (1993) konnten in ihren Wachstumshormonstudien zu Patienten mit SRS keinen Größengewinn pro Knochenalterreifung nachweisen. Deshalb wurde vermutet, dass sich die Endgröße trotz WH-Therapie aufgrund der beschleunigten Knochenreifung nicht verbessern ließe. Andere konnten jedoch anhand von Endgrößendaten von 11 Patienten mit SRS

DISKUSSION

nach 7 Jahren WH-Therapie nachweisen, dass sich die Endgröße trotz beschleunigter Knochenreifung verbessert (Albanese und Stanhope, 1997; Stanhope et al. 1998).

In unserer Studie wiesen die Patienten mit mUPD7 zu Beginn der Therapie ein stark retardiertes Knochenalter auf, welches mit der WH-Therapie kaum weiter reifte. Weiterhin erreichte die Patienten mit mUPD7 schon nach 2 Jahre WH-Therapie eine sehr gute Größe (-1,57 SDS \pm 1,60). Dies deutet auf eine sehr gute Endgröße hin.

Die Patienten mit 11p15 SRS hingegen hatte nach 2 Jahren Therapie ein Knochenalter erreicht, welches dem chronologischen Alter entsprach. In Bezug auf den bestehenden Kleinwuchs der Patienten, ist das Knochenalter inadäquat fortgeschritten, und vor allem deutlich schneller gereift als das der Patienten mit mUPD7.

Auf der anderen Seite zeigten Kinder mit 11p15 SRS trotz fortgeschrittenem Knochenalter, während der 2 Jahre WH-Therapie ein ebenso gutes Ansprechen auf WH wie Patienten mit mUPD7. Es war ein Größenzugewinn von +1,56 SDS zu verzeichnen.

Da jedoch noch keine Ergebnisse zu den Endgrößen der Patienten vorliegen, kann keine Aussage über das Ansprechen auf die WH-Therapie und den Einfluss von WH auf das Knochenalter gemacht werden. Auch nach der aktuellen Literatur ist noch ungeklärt, ob die durch WH induzierte, beschleunigte Knochenreifung Einfluss hat auf die Endgröße.

4.4.2.4.1 Knochenreifung und IGF-I

Chondrozyten, Osteblasten und Osteoklasten exprimieren ebenfalls den Wachstumsfaktor IGF-I und der IGF-I-Rezeptor.

Im Mausexperiment wiesen transgene Mäuse mit IGF-I Mangel kürzere Knochen und ein retardiertes Knochenalter auf, während die Überproduktion von IGF-I die Knochenentwicklung vorantrieb. Im Gegensatz dazu zeigte die Überproduktion von

DISKUSSION

IGF-II keinen größeren Effekt auf die Knochenentwicklung. Mäuse mit IGF-1R-Mangel wiesen verspätete skelettale Ossifikation auf (Dupont und Holzenberger, 2003).

In wie weit ein Zusammenhang besteht zwischen einer höheren Serumkonzentration von IGF-I bei Gruppe 11p15 (siehe Ergebnisse) und deren verhältnismäßig fortgeschrittenem Knochenalter, wäre weiter zu beleuchten.

Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass die WH Therapie unabhängig vom Genotyp eine sehr gute Wirkung zeigt. Vor allem aber war bei Patienten mit 11p15 SRS unter WH Therapie eine enorme Gewichtszunahme zu verzeichnen.

Zum besseren Vergleich des Wachstums der Patienten wäre es sicher von Vorteil gewesen die aktuelle Größe und das Wachstum des einzelnen Patienten auf deren Zielgröße zu beziehen. So hätte das individuelle Wachstum im Hinblick auf die unterschiedlichen Zielgrößen der Patienten eine stärkere Gewichtung bekommen, vor allem im Hinblick auf die signifikant geringere Zielgröße der SGA-Kinder. In unserer Kohorte lag die berechnete Zielgröße der SGA-Kinder 0,5 Standardabweichungen unter der Zielgröße der Kinder mit SRS ($p < 0,005$). Auch Chatelain (1994) eruierten einen signifikanten Größenunterschied zwischen Eltern von SGA-Kinder und Eltern von Kindern mit SRS.

Die Entwicklung des Knochens schien auch in unserer Studie durch Wachstumshormon beschleunigt zu werden. Auf Grund fehlender Endgrößendaten kann keine Aussage über den Einfluss der beschleunigten Reifung des Knochenalters auf die Endgröße gemacht werden. Die aktuelle Datenlage weist jedoch auf einen Größengewinn trotz fortschreitendem Knochenalter hin (Ranke et al., 1996; Albanese und Stanhope, 1997; Stanhope et al. 1998).

4.5 Wachstumsfaktoren

4.5.1 Inadäquat erhöhte IGF-I-Werte

Bei Kindern mit 11p15 SRS waren in unserer Studie auffallend normal konzentrierte IGF-I-Serumspiegel und hochnormale IGFBP3-Serumspiegel zu bestimmten. Kinder mit mUPD7 hingegen, sowie die SGA-Kontrollgruppe wiesen erniedrigte IGF-I und IGFBP3 Spiegel auf. Bei vorliegendem Kleinwuchs würde man bei allen Patientengruppen erniedrigte Wachstumsfaktoren erwarten. Auch in der Literatur wurden bei kleinwüchsigen, nicht syndromatischen SGA-Kindern erniedrigte IGF-I Werte beschrieben (Leger et al., 1996; De Wall et al., 1994; Boguszowski et al., 1996). Demzufolge werden die Wachstumsfaktoren der Gruppe 11p15 als inadäquat erhöht betrachtet.

In Tabelle 16 sind die SDS-Werte von IGF-I, IGFBP3 der Größe gegenübergestellt.

	11p15	UPD7	Idio	SGA
Größen SDS	-3,86	-3,40	-3,73	-3,23
IGF-I SDS	-0,12 * •	-2,06 •	-0,85	-1,10 *
IGFBP3 SDS	1,25 * •	-0,34 •	0,35	0,30 *

Tab. 16: Größe, IGF-I- sowie IGFBP3-Werte als SDS Werte im Vergleich

Das Vorliegen des ausgeprägten Kleinwuchses und der erhöhten Wachstumsfaktoren der Patienten mit 11p15 SRS in unserer Studie spricht für eine IGF-I-Insensivität.

4.5.2 Mögliche Ursachen einer IGF-I-Insensivität

IGF-I bindet hauptsächlich an den IGF-I-Rezeptor. Der IGF-I-Rezeptor autophosphoryliert und initiiert eine Serie von zytoplasmatischen Kinase-Aktivitäten, die wiederum Transkriptionsfaktoren im Kern einer Zelle aktivieren. Zu einer

DISKUSSION

verringerten IGF-I-Wirkung kann es folglich durch Defekt des IGF-I-Rezeptors oder des Substrates IGF-I kommen (Jain et al., 1998).

4.5.2.1 IGF-I-Rezeptordefekt

Bisher wurde IGF-I-Resistenzen in Folge eines Rezeptordefekts erst bei 6 Patienten beschrieben. Die Deletion war auf dem langen Arm des Chromosoms 15 lokalisiert und umfasste bei allen Patienten die Region des *IGF-I-Rezeptor* Gens. Die IGF-I-Resistenz entstand durch reduzierte IGF-I-Rezeptordichte oder derer verringerte Aktivität. Die IGF-I-Werte waren normal oder leicht erhöht. Die Patienten wiesen eine IUGR und schweren postnatalen Kleinwuchs auf. Klinische zeigten sie Auffälligkeiten wie ein dreieckiges Gesicht, Mikrozephalie, Klinodaktylie und Entwicklungsretardierung. Bei weiteren 33 Patienten mit Ringchromosom 15 kam es zum Verlust einer Kopie des *IGF-I-R* Gens. Typische Symptome hierbei waren eine Mikrozephalie, mentale Retardierung, ein dreieckiges Gesicht, kardiale Abnormalitäten oder Klinodaktylien (Jain et al., 1998).

Abuzzahab et al. (2003) beschreiben zwei weiteren Patienten mit einer *IGF-I-Rezeptor* Mutation. Diese Patienten zeigten ein fehlendes Aufholwachstum und späte motorische Entwicklung.

Beim SRS scheint ein *IGF-I-Rezeptor* Defekt jedoch weniger eine Rolle zu spielen. Binder et al. (2002) konnten bei einem Screening von 12 Patienten mit SRS keine *IGF-I-Rezeptor* Mutation nachweisen.

4.5.2.2 Primärer IGF-I-Mangel

Zu einem primären IGF-I-Mangel kann es durch Mutationen im *IGF-I* Gen kommen. „Knockout“-Studien an Mäusen zeigten bei einem isolierten IGF-I-Mangel eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) und postnatale Wachstumsstörungen (Jain et al., 1998).

DISKUSSION

Beim Menschen wurde eine primäre IGF-I-Insuffizienz jedoch bisher nur in einem Fall von partieller homozygoter Deletion des *IGF-I* Gens beschrieben. Der Patient wies eine IUGR und schwere postnatale Gedeihstörungen auf. Des Weiteren waren eine schwerwiegende sensorineurale Taubheit, sowie eine moderater Entwicklungsverzögerung und Hyperaktivität festzustellen (Camacho-Hubner et al., 2002; Woods et al., 1997).

Andere Mutationen im *IGF-I* Gen sind bisher noch nicht beschrieben.

4.5.2.3 Sekundäre IGF-I-Resistenz

Zu einer sekundären IGF-I-Resistenz kann es durch eine erhöhte Konzentration von IGF-Bindeproteinen (IGFBP) kommen. IGFBP regulieren die Bioverfügbarkeit sowie die Halbwertszeit von IGF-I durch deren Bindung. Ein Überschuss an IGFBP kann folglich die freie Verfügbarkeit der IGF-I im Serum reduzieren.

In transgenen Mäusen hat eine Überexpression von IGFBP1, IGFBP2 und IGFBP3 zu einer moderaten aber vor allem postnatalen Wachstumsretardierung geführt (siehe Übersicht Gicquel, Le Bouc, 2006). Beim Menschen wurde jedoch bisher nur von einem Fall berichtet, bei dem es durch eine 10-fach höhere Konzentration von IGFBPs in Fibroblasten zu einer sekundären IGF-I-Resistenz kam (Tollefsen et al., 1991).

In unserer Studie zeigte die Patientengruppe mit 11p15 SRS im Vergleich zur SGA-Kontrollgruppe und zur Gruppe mit mUPD7 SRS signifikant erhöhte IGFBP3 Serumspiegel. Patienten mit mUPD7 und idiopathischem SRS sowie die SGA-Kontrollgruppe wiesen normale Serumspiegel auf.

Cianfarani et al. (2006) stießen auf eine positive Korrelation vom IGF-I/IGFBP3 Quotienten ($\times 1000$) und der aktuellen Größen bei SGA Kindern (in SDS-Werten, korrigiert auf die jeweilige Zielgröße). Das bedeutet je mehr freies IGF-I in Relation zum IGFBP3 im Serum zu bestimmen war, desto größer waren die Kinder vor Therapie. Des Weiteren identifizierten sie zwei verschiedene IGFBP3 Proteasen

DISKUSSION

bei SGA Kindern, die über Spaltung des IGFBP3 die Serumkonzentration an freiem IGF-I, also die Bioverfügbarkeit, erhöhen.

Interessanter Weise spaltet eine Protease, die schon bei Geburt vorzufinden ist, das IGFBP3 in eine 29-kDa Form. Eine zweite Protease, welche erst ab dem 2. Lebensmonat aktiv wird, spaltet IGFBP3 in ein IGFBP3 18-kDa Fragment (Cianfrani et al., 1998). Cianfrani et al. (2006) postulierten, dass die Spaltung von IGFBP3 durch die zweite Protease die Bioverfügbarkeit von IGF-I erhöht und damit im Gewebe zum Catch-up Aufholwachstum der ersten 6-12 Lebensmonate führt. Diese These stützend, bestimmten sie eine positive Korrelation des 18-kDa Fragments mit dem frühen Aufholwachstum bei SGA Kindern (Cianfrani et al., 2002).

In Bezug auf das SRS wäre es spannend zu sehen, ob eine Korrelation zwischen dem IGF-I/IGFBP3 Quotienten ($\times 1000$) und der Größe besteht. Weiterhin könnte man prüfen ob ein Mangel an IGFBP3 spaltenden Proteasen vorliegt, und so ein Überschuss an IGFBP3 zu einer sekundären IGF-I-Insensitivität führt.

4.5.2.4 Parakrin und autokrin wirkendes IGF-II

Der in der Ätiologie des SRS häufig vertretene epigenetische Defekt im *H19/IGF-II* Gen, führt zur Minderexpression von IGF-II in Haut-Fibroblasten (Gicquel et al., 2005, Eggermann et al., 2006). Die IGF-II Serumkonzentration ist jedoch unerwarteter Weise normal konzentriert (Binder et al. 2006; Netchine et al., 2008). Dies lässt Rückschlüsse zu auf das postnatal, hauptsächlich in der Leber gebildetes IGF-II, welches kaum Einfluss auf das postnatale Längenwachstum zu haben scheint. In der Plazenta wirkt IGF-II hauptsächlich para- und autokrin (Gicquel et al., 2006). Man könnte über einen Mechanismus spekulieren, der durch Minderexpression von parakrin und autokrin wirkendem IGF-II die Wachstumskapazität des Gewebes reduziert.

Interessanter Weise führt bei Mäusen ein kompletter *IGF-II* Defekt ebenfalls zu einer Reduktion der Geburtsgröße auf 60% der Normalgröße. Postnatal wachsen

DISKUSSION

die Mäuse IGF-II-unabhängig. Die verringerte Größe bleibt im Verhältnis postnatal bestehen. Auch die auf 130% gesteigerte Geburtsgröße bei IGF-II Überexpression verändert sich während des postnatalen Lebens nicht (Efstratidis 1998).

Schlussfolgerung

Aufgrund der erhöhten IGF-I-Werte bei Patienten mit 11p15 SRS und des stark ausgeprägten Kleinwuchses gehen wir von einer IGF-I-Insensivität aus, die zum postnatalen Kleinwuchs führt.

Eine *IGF-I-Rezeptor* Mutation wurde von der Ätiologie des Kleinwuchses beim SRS ausgeschlossen. Ein IGF-I-Wirkungsdefizit aufgrund einer Mutation im IGF-I Gen scheint ebenso unwahrscheinlich. Ob eine sekundäre IGF-I-Insensivität / Resistenz aufgrund erhöhter IGFBP3 Serumkonzentration vorliegt, wäre weiter zu prüfen. Ebenso ist unklar, ob eine reduzierte eventuell parakrine oder autokrine Wirkungsweise von IGF-II zum verringerten Gewebswachstum führt. Möglicherweise führt jedoch der IGF-II -Mangel zu einer veränderten IGF-I-Rezeptordichte bzw. -expression.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Erfassung klinischer und laborchemischer Daten von Patienten mit Silver-Russel-Syndrom, die im Zeitraum von 1970 bis 2006 in der Endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik der Universität Tübingen vorstellig wurden. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach Silver-Russell-Syndrom-spezifischen klinischen Einschlusskriterien.

Durch molekulargenetische Untersuchungen im Universitätsklinikum Aachen konnten die Patienten mit SRS verschiedenen Genotypen zugeordnet werden. 21 Patienten wiesen eine Epimutation in der Region 11p15 auf, 5 Patienten trugen eine mUPD7 und 15 Patienten zeigten ein idiopathisches Silver-Russel-Syndrom. Die erfassten Parameter dieser 3 Patientengruppen wurden einer Kontrollgruppe mit 65 nicht syndromatischen SGA-Kindern gleichen Alters gegenübergestellt.

Die Datenerhebung umfasste Parameter wie Häufigkeit und Ausprägung klinischer Merkmale sowie auxologische Daten, Größe, Gewicht und Wachstum während und vor der Wachstumshormontherapie. Laborchemisch wurden Wachstumsfaktoren wie IGF-I und IGFBP3 vor Beginn und im Verlauf der zweijährigen Wachstumshormontherapie erfasst. Es erfolgte eine Zuordnung zu den Genotypen des SRS. Im Anschluss wurden die Daten untereinander und mit der Kontrollgruppe verglichen und in Bezug auf das aktuelle Wissen zum IGF-System diskutiert.

Wir konnten bei Kindern mit 11p15 SRS eine stärkere intrauterine Wachstumsretardierung, eine größere Prävalenz von Körperasymmetrien und relativer Makrozephalie bei Geburt und ein ausgeprägtes Untergewicht in der Kindheit nachweisen. Kinder mit mUPD7 SRS waren weniger stark von der intrauterinen Wachstumsretardierung betroffen und präsentierten auch insgesamt weniger klinische Auffälligkeiten.

Bei allen Patientengruppen war unter Wachstumshormontherapie, unabhängig vom Genotyp, ein ausgesprochen gutes Aufholwachstum zu verzeichnen.

Insbesondere Kinder mit 11p15 SRS zeigten eine signifikante Gewichtszunahme.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Betrachtung der Wachstumsfaktoren fiel bei Patienten mit 11p15 SRS eine signifikante Erhöhung der IGF-I- und IGFBP3-Serumspiegel auf. Patienten mit mUPD7, idiopathischem SRS und die SGA-Kontrollgruppe wiesen erniedrigte Serumspiegel auf. Im Hinblick auf den ausgeprägten Kleinwuchs erachteten wir die erhöhten IGF-I-Serumspiegel der Kinder mit 11p15 SRS als **inadäquat** erhöht. Dies leitete zur Annahme, dass eine noch nicht beschriebene IGF-I-Insensivität vorliegen muss, welche zum postnatalen Kleinwuchs beim 11p15 SRS beiträgt.

6 ANHANG:

Literaturverzeichnis:

1. **Abbassi V**: Growth and Normal Puberty Pediatrics. 1998, 102, S. 507-511
2. **Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE**: The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2008, 45, S. 193-199
3. **Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfäffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD; Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group**: IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med. 2003, 349, S. 2211-2222
4. **Albanese A, Stanhope R**: Growth and metabolic data following growth hormone treatment of children with intrauterine growth retardation. Horm Res. 1993, 39, S. 8-12
5. **Anderson J, Viskochil D, O'Gorman M, Gonzales C**: Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: a pilot study. Am J Med Genet. 2002, 113, S. 15-19
6. **Arnaud P, Monk D, Hitchins M, Gordon E, Dean W, Beechey CV, Peters J, Craigen W, Preece M, Stanier P, Moore GE, Kelsey G**: Conserved methylation imprints in the human and mouse *GRB10* genes with divergent allelic expression suggests differential reading of the same mark. Hum Mol Genet. 2003, 12, S. 1005-1019
7. **Azcona C, Albanese A, Bareille P, Stanhope R**: Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver syndrome. Horm Res. 1998, 50, S. 22-27
8. **Bailey W, Popovich B, Jones KL**: Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome Am J Med Genet. 1995, 58, S. 101-105
9. **Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A**: Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. Cell. 1993, 75, S.73-82
10. **Bernard LE, Peñaherrera MS, Van Allen MI, Wang MS, Yong SL, Gareis F, Langlois S, Robinson WP**: Clinical and molecular findings in two patients with russell-silver syndrome and UPD7: comparison with non-UPD7 cases. Am J Med Genet. 1999, 87, S. 230-236
11. **Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G**: Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females Eur J Pediatr. 1998, 157, S. 363-367

LITERATURVERZEICHNIS

12. **Binder G, Mavridou K, Wollmann HA, Eggermann T, Ranke MB**: Screening for insulin-like growth factor-I receptor mutations in patients with Silver-Russell syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002, *15*,
13. **Binder G, Seidel AK, Weber K, Haase M, Wollmann HA, Ranke MB, Eggermann T**: IGF-II serum levels are normal in children with Silver-Russell syndrome who frequently carry epimutations at the IGF-II locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, *91*, S. 4709-4712
14. **Blagitko N, Mergenthaler S, Schulz U, Wollmann HA, Craigen W, Eggermann T, Ropers HH, Kalscheuer VM**: Human *GRB10* is imprinted and expressed from the paternal and maternal allele in a highly tissue- and isoform-specific fashion *Hum Mol Genet.* 2000, *9*, S. 1587-1595
15. **Bliek J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RC, Alders M, Westerveld A, Mannens MM**: Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS *Hum Mol Genet.* 2001, *10*, S. 467-476
16. **Bliek J, Terhal P, van den Bogaard MJ, Maas S, Hamel B, Salieb-Beugelaar G, Simon M, Letteboer T, van der Smagt J, Kroes H, Mannens M**: Hypomethylation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype *Am J Hum Genet.* 2006, *78*, S. 604-614
17. **Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB**: Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993, *76*, S. 1610-1616
18. **Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR**: A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency *J Clin Endocrinol Metab.* 1990, *70*, S. 1292-1298
19. **Blunck W**: Pädiatrische Endokrinologie in Kruse K (Hrsg.): Hormone, Wachstum, Pubertät. Urban & Schwarzenberg, 1977 3-541-07471-X
20. **Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K**: Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, *81*, S. 3902-3908
21. **Butler AA, Le Roith D**: Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles *Annu Rev Physiol.* 2001, *63*, S. 141-164
22. **Camacho-Hübner C, Woods KA, Clark AJ, Savage MO**: Insulin-like growth factor (IGF)-I gene deletion. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002, *3*, S. 357-361

LITERATURVERZEICHNIS

23. **Cassidy SB, Blonder O, Courtney VW, Ratzan SK, Carey DE:** Russell-Silver syndrome and hypopituitarism. Patient report and literature review *Am J Dis Child.* 1986, *140*, S. 155-159
24. **Cattanach BM, Kirk M:** Differential activity of maternally and paternally derived chromosome regions in mice *Nature.* 1985, *315*, S. 496 - 498
25. **Chatelain PG:** Auxology and response to growth hormone treatment of patients with intrauterine growth retardation or Silver-Russell syndrome: analysis of data from the Kabi Pharmacia International Growth Study. International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Suppl.* 1993, *82 Suppl 391*, S. 79-81
26. **Chaussain JL, Colle M, Landier F:** Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr.* 1994, *Suppl. 399*, S. 74-75, discussion 76
27. **Chernausek SD, Breen TJ, Frank GR:** Linear growth in response to growth hormone treatment in children with short stature associated with intrauterine growth retardation: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr.* 1996, *128 (5 Pt 2)*, S. 22-27
28. **Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, Germani D:** Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr Res.* 2002, *51*, S. 94-99
29. **Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, Zuppa A, Argirò G, Holly JM, Branca F:** Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res.* 1998, *44*, S. 374-380
30. **Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C:** Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2006, *65 Suppl 3*, S. 70-74
31. **Cole TJ, Freeman JV, Preece MA:** British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med.* 1998, *17*, S. 407-429
32. **de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL:** Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994, *41*, S. 621-630
33. **de Zegher F, Hokken-Koelega A:** Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005, *115*, S. e458-462

LITERATURVERZEICHNIS

34. **de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breyssem L, Löfström A, Jönsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG:** High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, *81*, S. 1887-1892
35. **DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ:** A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting *Nature.* 1990, *345*, S. 78-80
36. **Dörr S, Midro AT, Farber C, Giannakudis J, Hansmann I:** Construction of a detailed physical and transcript map of the candidate region for Russell-Silver syndrome on chromosome 17q23-q24 *Genomics.* 2001, *71*, S. 174-181
37. **Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK:** Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome *Am J Med Genet.* 1990, *35*, S. 245-250
38. **Dupont J, Holzenberger M:** Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2003, *69*, S. 257-271
39. **Efstratiadis A:** Genetics of mouse growth. *Int J Dev Biol.* 1998, *42*, S. 955-976
40. **Eggerding FA, Schonberg SA, Chehab FF, Norton ME, Cox VA, Epstein CJ:** Uniparental isodisomy for paternal 7p and maternal 7q in a child with growth retardation *Am J Hum Genet.* 1994, *55*, S. 253-265
41. **Eggermann K, Wollmann HA, Binder G, Kaiser P, Ranke MB, Eggermann T:** Biparental expression of IGFBP1 and IGFBP3 renders their involvement in the etiology of Silver-Russell syndrome unlikely *Ann Genet.* 1999 a, *42*, S. 117-121
42. **Eggermann K, Wollmann HA, Tomiuk J, Ranke MB, Kaiser P, Eggermann T:** Screening for mutations in the promoter and the coding region of the IGFBP1 and IGFBP3 genes in Silver-Russell syndrome patients *Hum Hered.* 1999 b, *49*, S. 123-128
43. **Eggermann T, Kloos P, Mergenthaler S, Eggermann K, Dobos M, Ranke M, Wollmann H:** IRS1 and GRB2 as members of the IGF signal transduction pathway are not associated with intrauterine growth retardation and Silver-Russell syndrome *Clin Genet.* 2001, *59*, S. 371-373
44. **Eggermann T, Prager S, Binder G, Ranke MB, Wollmann HA:** Genetik des Silver-Russell-Syndroms *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2005, *153*, S. 264-272
45. **Eggermann T, Schönherr N, Meyer E, Obermann C, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA:** Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *J Med Genet.* 2006, *43*, S. 615-616

LITERATURVERZEICHNIS

46. **Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P, Ranke MB:** Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy *Hum Genet.* 1997, *100*, S. 415-419
47. **Engel E:** A new genetic concept: Uniparental disomy and its potential effect, isodisomy *J Genet Hum.* 1980, *28*, S. 11-22
48. **Escobar V, Gleiser S, Weaver DD:** Phenotypic and genetic analysis of the silver-Russell syndrome. *Clin Genet.* 1978, *13*, S. 278-288
49. **Fall CH, Pandit AN, Law CM, Yajnik CS, Clark PM, Breier B, Osmond C, Shiell AW, Gluckman PD, Barker DJ:** Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations *Arch Dis Child.* 1995, *73*, S. 287-293
50. **Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L:** Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children With Idiopathic Short Stature *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002, *156*, S. 230-240
51. **Fitzpatrick GV, Soloway PD, Higgins MJ:** Regional loss of imprinting and growth deficiency in mice with a targeted deletion of KvDMR1 *Nat Genet.* 2002, *32*, S. 426-431
52. **Fowden AL, Sibley C, Reik W, Constancia M:** Imprinted genes, placental development and fetal growth. *Horm Res.* 2006, *65 Suppl 3*, S. 50-58
53. **Gicquel C, Le Bouc Y:** Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.* 2006, *65 Suppl 3*, S. 28-33
54. **Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, Danton F, Thibaud N, Le Merrer M, Burglen L, Bertrand AM, Netchine I, Le Bouc Y:** Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome *Nat Genet.* 2005, *37*, S. 1003-1007
55. **Greulich WW, Pyle SI:** Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist. Stanford University Press. 1959,
56. **Haag C, Schäfer RE, Schulze E:** Kapillarelektrophoretische Identifizierung von Gendelektionen *BIOspektrum.* 2005, *1*, S. 103-104
57. **Han VK, Carter AM:** Spatial and temporal patterns of expression of messenger RNA for insulin-like growth factors and their binding proteins in the placenta of man and laboratory animals. *Placenta.* 2000, *21*, S. 289-305
58. **Hannula K, Kere J, Pirinen S, Holmberg C, Lipsanen-Nyman M:** Do patients with maternal uniparental disomy for chromosome 7 have a distinct mild Silver-Russell phenotype? *J Med Genet.* 2001 b, *38*, S. 273-278
59. **Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J:** A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am J Hum Genet.* 2001 a, *68*, S. 247-253

LITERATURVERZEICHNIS

60. **Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kristo P, Kaitila I, Simola KO, Lenko HL, Tapanainen P, Holmberg C, Kere J:** Genetic screening for maternal uniparental disomy of chromosome 7 in prenatal and postnatal growth retardation of unknown cause. *Pediatrics*. 2002, *109*, S. 441-448
61. **Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO:** Normal control of growth hormone secretion *Horm Res*. 1993, *40*, S. 37-47
62. **Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A:** Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group *N Engl J Med*. 1999, *340*, S. 502-507
63. **Hitchins MP, Abu-Amero S, Apostolidou S, Monk D, Stanier P, Preece MA, Moore GE:** Investigation of the GRB2, GRB7, and CSH1 genes as candidates for the Silver-Russell syndrome (SRS) on chromosome 17q *J Med Genet*. 2002, *39*, S. E13
64. **Hitchins MP, Stanier P, Preece MA, Moore GE:** Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions *J Med Genet*. 2001, *38*, S. 810-819
65. **Höglund P, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J:** Paternal isodisomy for chromosome 7 is compatible with normal growth and development in a patient with congenital chloride diarrhea *Am J Hum Genet*. 1994, *55*, S. 747-752
66. **Jain S, Golde DW, Bailey R, Geffner ME:** Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr Rev*. 1998, *19*, S. 625-646
67. **Jorgensen JO, Moller N, Lauritzen T, Alberti KG, Orskov H, Christiansen JS:** Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites *J Clin Endocrinol Metab*. 1990, *70*, S. 207-214
68. **Joyce CA, Sharp A, Walker JM, Bullman H, Temple IK:** Duplication of 7p12.1-p13, including *GRB10* and *IGFBP1*, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome *Hum Genet*. 1999, *105*, S. 273-280
69. **Kagami M, Nagai T, Fukami M, Yamazawa K, Ogata T, Kagami M, Nagai T, Fukami M, Yamazawa K, Ogata T:** Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization: partial hypermethylation at the differentially methylated region of *PEG1/MEST*. *J Assist Reprod Genet*. 2007, *24*, S. 131-136
70. **Kiess W:** Störung des Wachstums in Kruse K (Hrsg.): *Pädiatrische Endokrinologie*. Georg Thieme Verlag, 1999 S. 227-270, ISBN 3-13-117212-6
71. **Kleczkowska A, Fryns JP, van den Berghe H:** Autosomal whole arm translocations in man. A patient with t(5p7p;5q7q) type rearrangement and review of the literature. *Clin Genet*. 1986, *30*, S. 72-5

LITERATURVERZEICHNIS

72. **Kobayashi S, Kohda T, Miyoshi N, Kuroiwa Y, Aisaka K, Tsutsumi O, Kaneko-Ishino T, Ishino F:** Human *PEG1/MEST*, an imprinted gene on chromosome 7 *Hum Mol Genet.* 1997, 6, S. 781-786
73. **Kobayashi S, Uemura H, Kohda T, Nagai T, Chinen Y, Naritomi K, Kinoshita EI, Ohashi H, Imaizumi K, Tsukahara M, Sugio Y, Tonoki H, Kishino T, Tanaka T, Yamada M, Tsutsumi O, Niikawa N, Kaneko-Ishino T, Ishino F:** No evidence of *PEG1/MEST* gene mutations in Silver-Russell syndrome patients *Am J Med Genet.* 2001, 104, S. 225-231
74. **Kotzot D:** Growth parameters in maternal uniparental disomy 7 and 14. *Eur J Pediatr.* 2007, 166, S. 1143-1149
75. **Kotzot D:** Maternal uniparental disomy 7 and Silver-Russell syndrome - Clinical update and comparison with other subgroups. *Eur J Med Genet.* 2008, 51, S. 444-451
76. **Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, Mehes K, Hamel BC, Otten BJ, Hergersberg M, et al.:** Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet.* 1995, 4, S. 583-587
77. **Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P:** Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* 1994, 71, S. 490-496
78. **Largo RH, Prader A:** Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta.* 1983, 38, S. 211-228
79. **Largo RH, Prader A:** Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta.* 1983, 38, S. 229-243
80. **Leach NT, Chudoba I, Stewart TV, Holmes LB, Weremowicz S:** Maternally inherited duplication of chromosome 7, dup(7)(p11.2p12), associated with mild cognitive deficit without features of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007, 143A, S. 1489-1493
81. **Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P:** Growth factors and intrauterine growth retardation. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res.* 1996, 409, S. 4-100
82. **Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J; National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly & Co: Growth Hormone Collaborative Group:** Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 893, S. 138-3139

LITERATURVERZEICHNIS

83. **Liang Y, Wei H, Zhang J, Hou L, Luo X:** Efficacy of subcutaneous administration of gonadotropin-releasing hormone agonist on idiopathic central precocious puberty. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006, *26*, S. 558-561
84. **Ludwig M, Bonatz G, K pker W, Schultze-Mosgau A:** Sexuelle Differenzierung und Entwicklung in Ludwig M, Bonatz G, K pker W, Schultze-Mosgau A (Hrsg.): *Gyn kologie und Geburtshilfe*. Springer Berlin Heidelberg. 2006, ISBN 37-57978-3-540-32867-4
85. **Maher ER, Reik W:** Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited *J Clin Invest.* 2000, *10*, S. 5245-246
86. **Marshall WA, Tanner JM:** Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969, *44*, S. 291-303
87. **Marshall WA, Tanner JM:** Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970, S. 4513-23
88. **Mergenthaler S, Hitchins MP, Blagitko-Dorfs N, Monk D, Wollmann HA, Ranke MB, Ropers HH, Apostolidou S, Stanier P, Preece MA, Eggermann T, Kalscheuer VM, Moore GE:** Conflicting reports of imprinting status of human *GRB10* in developing brain: how reliable are somatic cell hybrids for predicting allelic origin of expression? *Am J Hum Genet.* 2001, *68*, S. 543-545
89. **Mericq G MV, Youlton R R, Willshaw Z ME:** Effectiveness of Leuprolide acetate therapy every three months in central precocious puberty. *Rev Med Chil.* 2006, *134*, S. 821-826
90. **Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D:** Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1993, *34*, S.439-442
91. **Miyoshi O, Kondoh T, Taneda H, Otsuka K, Matsumoto T, Niikawa N:** 47,XX,UPD(7)mat,+r(7)pat/46,XX,UPD(7)mat mosaicism in a girl with Silver-Russell syndrome (SRS): possible exclusion of the putative SRS gene from a 7p13-q11 region. *J Med Genet.* 1999, *36*, S. 326-329
92. **Monk D, Bentley L, Hitchins M, Myler RA, Clayton-Smith J, Ismail S, Price SM, Preece MA, Stanier P, Moore GE:** Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum Genet.* 2002, *111*, S. 376-387
93. **Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL:** Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006, *27*, S. 141-69

LITERATURVERZEICHNIS

94. **Nakabayashi K, Amann D, Ren Y, Saarialho-Kere U, Avidan N, Gentles S, MacDonald JR, Puffenberger EG, Christiano AM, Martinez-Mir A, Salas-Alanis JC, Rizzo R, Vamos E, Raams A, Les C, Seboun E, Jaspers NG, Beckmann JS, Jackson CE, Scherer SW:** Identification of C7orf11 (TTDN1) gene mutations and genetic heterogeneity in nonphotosensitive trichothiodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2005, 76, S. 510-516
95. **Nakabayashi K, Fernandez BA, Teshima I, Shuman C, Proud VK, Curry CJ, Chitayat D, Grebe T, Ming J, Oshimura M, Meguro M, Mitsuya K, Deb-Rinker P, Herbrick JA, Weksberg R, Scherer SW:** Molecular genetic studies of human chromosome 7 in Russell-Silver syndrome *Genomics.* 2002, 79, S. 186-196
96. **Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, Houang M, Steunou V, Esteva B, Thibaud N, Demay MC, Danton F, Petriczko E, Bertrand AM, Heinrichs C, Carel JC, Loeuille GA, Pinto G, Jacquemont ML, Gicquel C, Cabrol S, Le Bouc Y:** 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, S. 3148-3154
97. **Niall HD, Hogan ML, Sauer R, Rosenblum IY, Greenwood FC:** Sequence of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971, 68, S. 866-870
98. **Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P:** An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand.* 1991, 80, 756-762
99. **Noeker m, Wollmann HA:** Cognitive development in Silver–Russell syndrome: a sibling-controlled study *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2004 46, 340-346
100. **Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F:** Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84, S. 449-452
101. **Patton MA:** Russell-Silver syndrome. *J. Med. Genet.* 1988, 25, S. 557-560
102. **Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, Dowd M, Pitts-Meek S, Dalton D, Gillett N, Stewart TA:** IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev.* 1993, 7(12B) S. 2609-2617
103. **Prader A, Largo RH, Molinar L, Issler C:** Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: first Swiss longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatricta.* 1988, *Suppl.*, S. 521–125

LITERATURVERZEICHNIS

104. **Prager S, Wollmann HA, Mergenthaler S, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Eggermann T:** Characterization of genomic variants in CSH1 and GH2, two candidate genes for Silver-Russell syndrome in 17q24-q25. *Genet Test.* 2003, 7, S. 259-263
105. **Preece MA, Price SM, Davies V, Clough L, Stanier P, Trembath RC, Moore GE:** Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 1997, 34, S. 6-9
106. **Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC:** The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet.* 1999, 36, S. 837-842
107. **Raben MS:** Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958, 18, S. 901-903
108. **Rakover Y, Dietsch S, Ambler GR, Chock C, Thomsett M, Cowell CT:** Growth hormone therapy in Silver Russell syndrome: 5 years experience of the Australian and New Zealand Growth database (OZGROW). *Eur J Pediatr.* 1996, 155, S. 851-857
109. **Ranke MB:** Clinical experience with authentic recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986, 325, 90-92
110. **Ranke MB:** Effects of growth hormone on the metabolism of lipids and water and their potential in causing adverse events during growth hormone treatment. *Horm Res.* 1993, 39, S. 104-106
111. **Ranke MB, Dörr HG, Stahnke N, Partsch CJ, Schwarz HP, Wollmann HA, Bettendorf M, Hauffa BP:** Therapie des Kleinwuchses mit Wachstumshormon *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2000, 148, S. 746-761
112. **Ranke MB, Lindberg A:** Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl.* 1996, 417, S. 18-26
113. **Ranke MB, Lindberg A:** Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr.* 1996, *Suppl* 417, S. 18-26
114. **Reik W, Walter J:** Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001, 2, S. 21-32
115. **Riesewijk AM, Blagitko N, Schinzel AA, Hu L, Schulz U, Hamel BC, Ropers HH, Kalscheuer VM:** Evidence against a major role of *PEG1/MEST* in Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet.* 1998, 6, 114-120

LITERATURVERZEICHNIS

116. **Riesewijk AM, Hu L, Schulz U, Tariverdian G, Hoglund P, Kere J, Ropers HH, Kalscheuer VM:** Monoallelic expression of human *PEG1/MEST* is paralleled by parent-specific methylation in fetuses. *Genomics*. 1997, *42*, S. 236-244
117. **Rimoin DL:** The Silver syndrome in twins. In Bergsma MD (Hrsg.): *Malformation Syndromes Part 2*. New York: The National Foundation - March of Dimes. 1969, S. 183–187
118. **Rossignol S, Netchine I, Le Bouc Y, Gicquel C:** Epigenetics in Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008, *22*, S. 403-414
119. **Russell A:** A syndrome of intra-uterine-dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionate short arms, and other anomalies (5 examples). *Proc. Roy. Soc. Med.* 1954, *47*, S. 1040-1044
120. **Russo S, Bedeschi MF, Cogliati F, Natacci F, Gianotti A, Parini R, Selicorni A, Larizza L:** Maternal chromosome 7 hetero / isodisomy in Silver-Russell syndrome and *PEG1* biallelic expression. *Clin Dysmorphol*. 2000, *9*, S. 157-162
121. **Sagot P, David A, Talmant C, Pascal O, Winer N, Boog G:** Russell-Silver syndrome: an explanation for discordant growth in monozygotic twins. *Fetal Diagn Ther*. 1996, *11*, S. 72-78
122. **Samn M, Lewis K, Blumberg B:** Monozygotic twins discordant for the Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet*. 1990, *37*, S. 543-545
123. **Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G:** Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002, Vol. *30*, No.12e57
124. **Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD:** Metabolic effects of insulin-like growth factor I in normal humans *Horm Res*. 1994, *41 Suppl*, S. 297-101, discussion 102
125. **Shuman C, Weksberg R, Nedelcu R, Northey A, Scherer S:** Chromosome 7 uniparental disomy in Silver-Russell syndrome. *Am J Hum Genet*. 1996, *59 (Suppl)*; A648
126. **Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer W C:** Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics*. 1953, *12*, S. 368-376
127. **Sinnecker G H G:** Störungen der Keimzellen und der sexuellen Entwicklung. Kruse K: *Pädiatrische Endokrinologie*. Georg Thieme Verlag 1999, ISBN 167-2263-13-117212-6

LITERATURVERZEICHNIS

128. **Sjögren K, Wallenius K, Liu JL, Bohlooly-Y M, Pacini G, Svensson L, Törnell J, Isaksson OG, Ahrén B, Jansson JO, Ohlsson C:** Liver-derived IGF-I is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism. *Diabetes*. 2001, *50*, S. 1539-1545
129. **Slater HR, Bruno DL, Ren H, Pertile M, Schouten JP, Choo KH:** Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA). *J Med Genet*. 2003, *40*, S. 907-912
130. **Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmancik JF, Pollack MS, O'Brien WE, Beaudet AL:** Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet*. 1988, *42*, S. 217-226
131. **Stanhope R, Ackland F, Hamill G, Clayton J, Jones J, Preece MA:** Physiological growth hormone secretion and response to growth hormone treatment in children with short stature and intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989, *349*, S. 47-52; discussion 53-54
132. **Stanhope R, Albanese A, Azcona C:** Growth Hormone Treatment of Russell-Silver Syndrome *Horm Res*. 1998, *49 Suppl.*, S. 237-240
133. **Sun FL, Dean WL, Kelsey G, Allen ND, Reik W:** Transactivation of Igf2 in a mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature*. 1997, *389*, S. 809-815
134. **Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N:** The natural history of the Silver-Russell syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res*. 1975, *9*, S. 611-623
135. **Tollefsen SE, Heath-Monnig E, Cascieri MA, Bayne ML, Daughaday WH:** Endogenous insulin-like growth factor (IGF) binding proteins cause IGF-1 resistance in cultured fibroblasts from a patient with short stature. *J Clin Invest*. 1991, *87*, S. 1241-1250
136. **Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR:** Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Horm Res*. 1994, *42*; S. 145-151
137. **van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, Mulder J, Noordam K, Odink RJ, Rongen-Westerlaken C, Voorhoeve P, Waelkens J, Stokvis-Brantsma J, Hokken-Koelega A:** High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, *91*; S. 1390-1396
138. **Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA:** C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight: *Am J Obstet Gynecol*. 1993, *169*; S. 89-97

LITERATURVERZEICHNIS

139. **Voss R, Ben-Simon E, Avital A, Godfrey S, Zlotogora J, Dagan J, Tikochinski Y, Hillel J:** Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in humans? *Am J Hum Genet.* 1989, *45*; S. 373-380
140. **Wakeling EL, Hitchins MP, Abu-Amero SN, Stanier P, Moore GE, Preece MA:** Biallelic expression of IGFBP1 and IGFBP3, two candidate genes for the Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2000, *37*, S. 65-67
141. **Walenkamp MJ, Wit JM:** Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. *Horm Res.* 2006, *66*, S. 221-230
142. **Wang HS, Chard T:** The role of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-1 in the control of human fetal growth. *J Endocrinol.* 1992, *13*, S. 211-19
143. **Weksberg R, Shuman C, Smith A C:** Beckwith-Wiedemann syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2005, *137C*, S. 12 - 23
144. **Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF:** Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005, *146*, S. 45-53
145. **Wollmann HA:** Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 1998, *49 (Suppl 2)*, S. 1-6
146. **Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB:** Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr.* 1995 a, *1549*, S. 58-68
147. **Wollmann HA, Schonau E, Blum WF, Meyer F, Kruse K, Ranke MB:** Dose-dependent responses in insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3 and parameters of bone metabolism to growth hormone therapy in young adults with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1995 b, *43*, S. 249-256
148. **Woods KA, Camacho-Hübner C, Barter D, Clark AJ, Savage MO:** Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr.* 1997, *Suppl. 423*, S. 39-45
149. **Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ:** Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996, *335*, S. 1363-1367

LITERATURVERZEICHNIS

150. **Yamazawa K, Kagami M, Nagai T, Kondoh T, Onigata K, Maeyama K, Hasegawa T, Hasegawa Y, Yamazaki T, Mizuno S, Miyoshi Y, Miyagawa S, Horikawa R, Matsuoka K, Ogata T:** Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for a positive role of IGF-II in growth determination and differential imprinting regulation of the IGF-II-H19 domain in bodies and placentas. *J Mol Med.* 2008 a, 86, S. 1171-1181
151. **Yamazawa K, Kagami M, Ogawa M, Horikawa R, Ogata T.** Placental hypoplasia in maternal uniparental disomy for chromosome 7. *Am J Med Genet A.* 2008 b, 146A, S. 514-516
152. **Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith RJ, Kosaki K:** Imprinting of human *GRB10* and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001, 68, S. 543-545

DANKSAGUNG

Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die Korrektur bedanke ich mich ganz herzlich bei Professor Dr. med. G. Binder. Des Weiteren danke ich Frau Berg und Dr. med. David Martin für die Unterstützung bei Recherche und technischen Problemen. Großer Dank gebührt Prof. Dr. Dietz vom Institut für Biometrie für die statistische Betreuung. Weiterhin möchte Christian, Chrissy und Jana danken für die vielen hilfreichen Anregungen sowie das Korrekturlesen.

LEBENS LAUF

Lebenslauf

Name: Ann-Katrin Cynthia Seidel
Geburtsdatum: 10.3.1981
Geburtsort: Stuttgart
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1988-1992 Grundschohle Filderstadt-Sielmingen
1992-2001 Eduard-Spranger-Gymnasium
Filderstadt-Bernhausen
April 2001 Abitur

Universitäre Ausbildung

April 2002 Beginn des Medizinstudiums an der
Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
März 2004 Physikum
20. Mai 2009 Staatsexamen Medizin

Famulaturen

Sommer 04 Innere Medizin (Onkologie),
Universitätskrankenhaus Kiel
Sommer 05 Neonatologie, Universitätskrankenhaus
Quetzaltenango, Guatemala
Sommer 06 Pädiatrie, Kreiskrankenhaus Reutlingen
Sommer 06 Unfallchirurgie, Westküstenklinikum Heide

LEBENS LAUF

Praktisches Jahr (PJ)

Aug. - Sept. 07	Viszeralchirurgie, St. Josephs Health Centre Toronto, Kanada
Okt.- Nov. 07	Unfall- und Gefäßchirurgie, Kreiskrankenhaus Sindelfingen- Böblingen
Dez. 07- Mrz. 08	Innere Medizin, Spital Rorschach, Schweiz
Apr. - Juli 08	Pädiatrie, Kreiskrankenhaus Sindelfingen-Böblingen