

Aus dem Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse krankheits- und therapiebedingter  
Einflussfaktoren auf das Wachstum der Kinder mit  
Adrenogenitalem Syndrom unter besonderer  
Berücksichtigung der im Neugeborenen screening  
diagnostizierten Kinder

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lidia Letoutchi

aus Krasnogorsk (Russische Föderation)

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. H.Krude  
                         2. Priv.-Doz. Dr. K.Raile  
                         3. Priv.-Doz. Dr. F. Riepe

Datum der Promotion:      15.12.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Das Adrenogenitale Syndrom .....	5
1.1.1 Pathophysiologie des AGS.....	5
1.1.2 Klinische Verlaufsformen .....	6
1.1.2.1 AGS mit einfacher Virilisierung (SV) .....	7
1.1.2.2 AGS mit Salzverlust .....	9
1.1.2.3 Nichtklassisches AGS (Late Onset AGS).....	9
1.1.3 Diagnose .....	10
1.1.3.1 Neugeborenenenscreening.....	11
1.1.4 Therapie .....	14
1.1.5 Therapieüberwachung.....	15
1.1.5.1 17-OHP-Speicheltest .....	16
1.2 Längenwachstum.....	17
1.2.1 AGS und Längenwachstum .....	17
1.2.1.1 Hyperandrogenämie.....	18
1.2.1.2 Alter bei Diagnosestellung und Therapieinitiierung.....	19
1.2.1.3 Therapie .....	19
1.2.1.4 Andere Einflussfaktoren auf das Wachstum.....	22
1.2.1.4.1 Gewicht/BMI .....	22
1.2.1.4.2 Klinische Formen und geschlechtsspezifische Differenzen .....	23
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>26</b>
3.1 Studientyp .....	26
3.2 Patientenkollektiv.....	26
3.2.1 Klinische Daten.....	26
3.2.2 Auswahlkriterien.....	26
3.2.3 Diagnose .....	27
3.2.4 Therapie .....	28
3.3 Methoden.....	28
3.3.1 Skeletalter .....	28
3.3.2 Auxologische Methoden .....	29
3.3.2.1 Bestimmung der Körperlänge/ Körpergröße .....	29
3.3.2.2 Bestimmung der BMIs und BMI-SDSs .....	29

3.3.3 Erreichte und prospektive Endgröße.....	30
3.3.4 Wachstumsdifferenz und Erwachsenengröße .....	32
3.4 Mögliche Einflussfaktoren auf das Wachstum.....	33
3.4.1 Einfluss des Screenings auf das Wachstum .....	33
3.4.2 Einfluss der Therapie auf das Wachstum.....	33
3.4.2.1 In den ersten zwei Lebensjahren.....	33
3.4.2.2 In anderen Altersstufen.....	34
3.4.3 Einfluss der Therapieüberwachung auf das Wachstum .....	34
3.5 Statistische Analyse .....	35
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
4.1 Patientenkollektiv.....	37
4.1.1 Geschlechts- und AGS-Formenverteilung .....	37
4.1.2 Ethnische Zugehörigkeit .....	38
4.1.3 Chronologisches Alter und Skeletalter .....	39
4.2 Wachstum.....	41
4.2.1 Erwachsenengröße .....	41
4.2.2 Elternzielgröße (EZG).....	43
4.2.3 Zusammenhang zwischen Erwachsenengröße und Elternzielgröße .....	45
4.2.4 Endgröße .....	47
4.2.5 Zusammenhang zwischen Elternzielgröße und Endgröße .....	48
4.2.6 Wachstumsdifferenz.....	50
4.3 Bedeutung des Screenings.....	53
4.3.1 Geschlechtsverteilung .....	53
4.3.2 Alter bei Diagnosestellung.....	53
4.3.3 Wachstum der Kinder vor und nach dem Screening.....	56
4.3.4 Einfluss der Methodik auf die Ergebnisse .....	58
4.4 Einfluss der Therapie auf das Wachstum.....	61
4.4.1 Hydrokortison-Dosis in den ersten zwei Lebensjahren .....	61
4.4.1.1 Im Gesamtkollektiv.....	61
4.4.1.2 Im Screening-Kollektiv.....	62
4.4.2 Hydrokortison-Dosis in anderen Altersstufen.....	63
4.4.2.1 Im Gesamtkollektiv.....	63
4.4.3 Hydrokortison-Dosis und das Wachstum .....	66

4.4.3.1	Hydrokortison-Dosis in den ersten zwei Lebensjahren und Wachstum des Gesamtkollektivs .....	66
4.4.3.2	Hydrokortison-Dosis in den ersten beiden Lebensjahre und Wachstum der gescreenten Kinder .....	68
4.4.3.3	Hydrokortison-Dosis im Kleinkindesalter, prä- sowie pubertär und das Wachstum des Gesamt- und Screeningkollektivs .....	69
4.4.4	Hydrokortisondosis und BMI.....	71
4.4.4.1	Analyse der BMI-SDSs im Gesamtkollektiv.....	71
4.4.4.2	BMI-SDS-Entwicklung: Screening versus klinische Diagnose.....	72
4.4.4.3	Einfluss der Therapie auf den BMI-SDS .....	73
4.4.4.4	Der BMI-SDS und das Wachstum.....	73
4.5	Bedeutung der Therapieüberwachung für das Wachstum.....	73
4.5.1	Therapieüberwachung mittels Speicheltest und Wachstum des Gesamtkollektivs .....	73
4.5.2	Therapieüberüberwachung bei gescreenten Patienten .....	76
4.5.3	Speicheltest und Hydrokortisondosis.....	77
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>79</b>
5.1	Patienten und Methoden.....	79
5.1.1	Patienten und Datenmaterial .....	79
5.1.2	Methoden .....	80
5.1.2.1	Referenzwerte .....	80
5.1.2.2	Elternzielgröße (EZG) .....	81
5.1.2.3	Prospektive Endgröße (Methode nach Bayler und Pinneau/ Projected Height) .....	82
5.2	Beurteilung von Wachstum.....	84
5.2.1	Historische Vergleichskohorte.....	84
5.2.2	Wachstumsanalyse .....	85
5.2.2.1	Klinische Formen und geschlechtsspezifische Differenzen .....	87
5.2.2.2	Bedeutung der frühen Diagnose/ des Screenings.....	92
5.2.2.3	Therapie .....	97
5.2.2.3.1	Hydrokortisondosierung und Wachstum .....	98
5.2.2.4	BMI und Wachstum.....	104
5.2.2.5	Therapieüberwachung mittels 17-OHP-Speichelprofile.....	110
5.3	Resümee .....	113
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>117</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>125</b>

<b>8. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>127</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>129</b>
<b>10. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>130</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Das Adrenogenitale Syndrom**

Die Bezeichnung Adrenogenitales Syndrom (AGS) leitet sich von den Begriffen „Adreno“ (Nebenniere) sowie „Genitale“ ab und umfasst eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Erkrankungen, die durch unterschiedliche Enzymdefekte der Steroidhormonsynthese der Nebennierenrinde gekennzeichnet sind. Im angelsächsischen Sprachraum wird dieses Krankheitsbild als angeborene Nebennierenhyperplasie (congenital adrenal hyperplasia) bezeichnet, was auf die pathophysiologische Folge der Erkrankung hinweist.

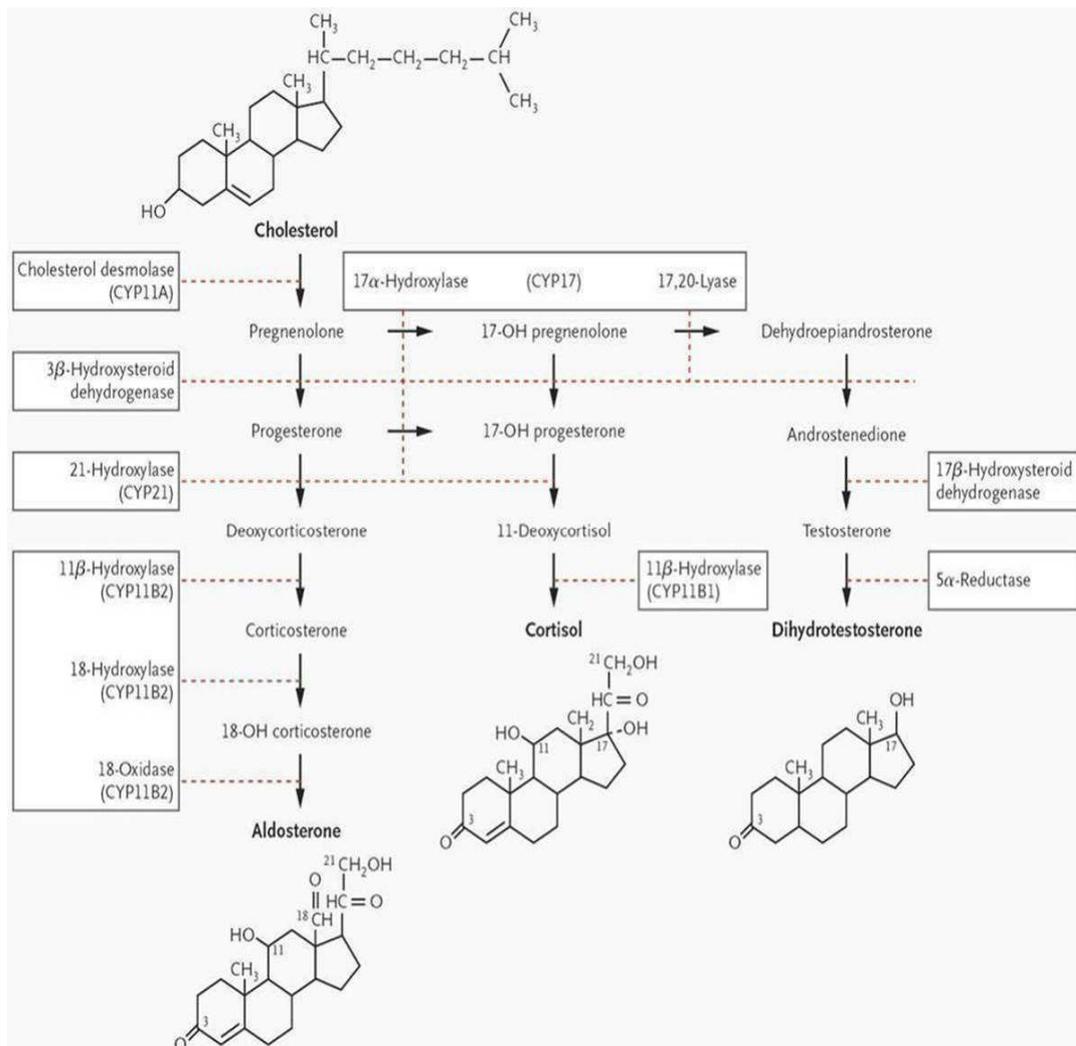
#### **1.1.1 Pathophysiologie des AGS**

Das grundsätzliche Problem bei Patienten mit AGS ist eine nicht adäquate oder fehlende Synthese von Kortisol in der Zona fasciculata und teilweise auch von Aldosteron in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde [1].

Die Synthese von Kortisol aus dem Grundbaustein Cholesterin besteht aus einer Abfolge von fünf enzymatischen Schritten mit den folgenden Enzymen: 20,22-Desmolase, 17-Hydroxylase, 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, 21-Hydroxylase, 11 $\beta$ -Hydroxylase. In mehr als 95 % der Fälle liegt dem AGS ein Mangel an 21-Hydroxylase vor [2-3], die das Sterangrundgerüst an Position 21 hydroxyliert. Folglich ist einerseits die Aldosteronsynthese gestört, da Progesteron nicht zu 11-Desoxykortikosteron und damit Aldosteron umgewandelt werden kann. Andererseits kommt es zur Störung der Kortisolsynthese, da 17-Hydroxyprogesteron nicht zu 11-Desoxykortisol und schließlich zu Kortisol katalysiert werden kann. Da die Glukokortikoidsekretion aus den Nebennieren unter der Kontrolle des hypophysär-hypothalamischen Systems steht, führt ein Mangel an Kortisol zu einer regulativen Mehrsekretion von CRH und damit ACTH [4]. Diese führen zur Überstimulation und Hyperplasie der Nebennierenrinde [5]. Diese physiologischen Grundlagen erklären die Bezeichnung der Krankheit im angelsächsischen Sprachraum, „congenital adrenal hyperplasia“. Neben der Nebennierenhyperplasie kommt es zur Akkumulation der vor dem Enzymdefekt liegenden Präkursorhormone, Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron [1, 6]. Diese werden in andere androgene Steroidsynthesewege umgeleitet, bei denen das defekte Enzym nicht gebraucht wird [3]. Das vermehrt gebildete Androstendion wird in der Peripherie zu Testosteron konvertiert. Testosteron kann entweder mittels Aromatase zu Östradiol oder mittels 5-alpha-Reduktase zu Dihydrotestosteron

umgewandelt werden [7]. Diese Zwischenprodukte verursachen das typische klinische Krankheitsbild des AGS.

Abbildung 1: Syntheseweg der Steroidhormone



### 1.1.2 Klinische Verlaufsformen

Das AGS wird nach dem Schweregrad des 21-Hydroxylasedefektes und der daraus resultierenden Enzymaktivität in klassische und nicht-klassische Verlaufsformen eingeteilt. Zu den klassischen Formen gehören das AGS mit Salzverlust (Salt Wasting Form, SW) und eine einfach bzw.

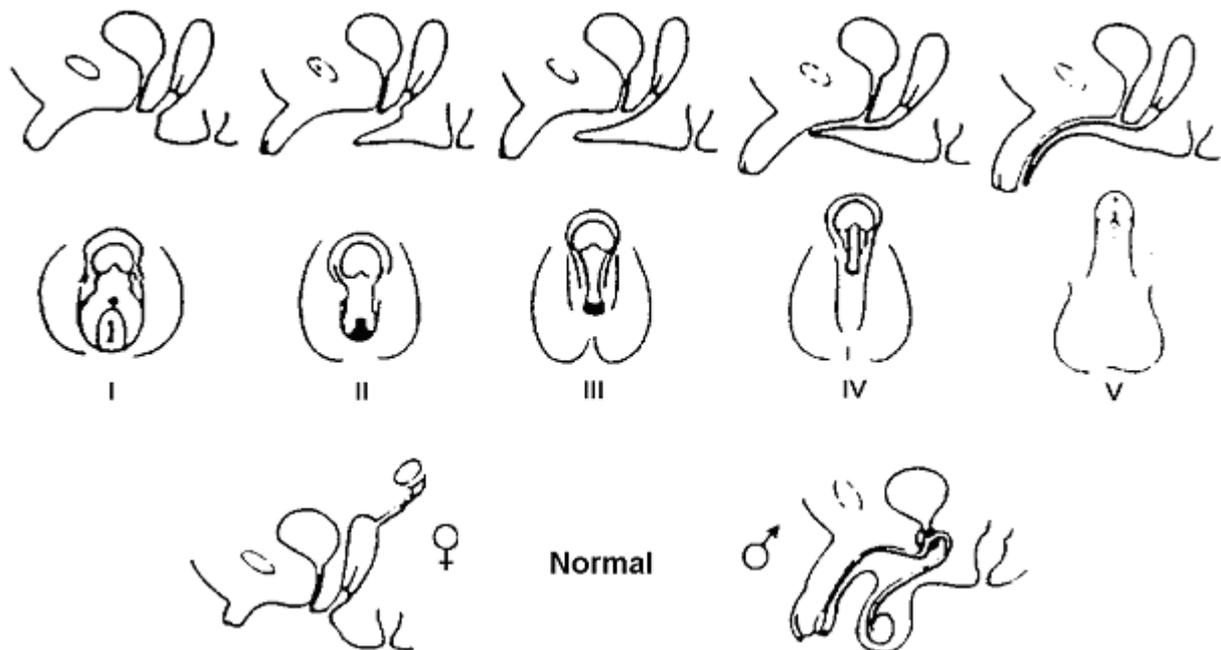
unkomplizierte virilisierende AGS-Form (Simple Virilising Form, SV). Zu den nicht klassischen AGS-Formen zählt das Late Onset (LO) und das kryptische AGS. Zwischen den klinischen Formen existieren fließende Übergänge [8]. Aufgrund von Neugeborenen-Screeningprogrammen ergab sich für das klassische AGS in der weißen Bevölkerung eine mittlere Inzidenz für homozygote Patienten, die von 1:10000 bis 1:18000 reicht [8-9]. Die mittlere Inzidenz liegt weltweit bei circa 1:11900 [10]. Mit einer Heterozygotenhäufigkeit in Mitteleuropa von etwa 1:55 Patienten [10] sowie unter Aschkenazi-Juden von 1:27 und Hispanics von 1:40 gehört das AGS zu den häufigsten monogenetischen Erkrankungen. Die höchste Inzidenz des klassischen AGS findet sich bei weitgehend isoliert lebenden Bevölkerungsgruppen wie Yupik Eskimos im Westen der Alaska (1:282) und den Bewohnern der französischen Insel La Reunion im indischen Ozean (1 : 2141) [10]. In Berlin wurde im Zeitraum zwischen 1992 und 1999 eine AGS-Prävalenz von 1: 9594 ermittelt [11]. Die Inzidenz der nichtklassischen AGS-Formen wird weltweit auf 1:1000 Patienten geschätzt, wobei sie bei bestimmten ethnischen Populationen wie z.B. Hispanics und Aschkenazi-Juden Werte von 1-2 % bzw. 3-4 % erreicht [12].

#### **1.1.2.1 AGS mit einfacher Virilisierung (SV)**

Die einfach virilisierende AGS-Form erklärt sich aus dem Hypokortisolismus und dem konsekutiven prä- und postnatalem Hyperandrogenismus. Die Differenzierung des Urogenitalsystems in der Fetalzeit beginnt in der sechsten Schwangerschaftswoche. Zu diesem Zeitpunkt wirken die exzessiven Androgenkonzentrationen auf den Feten ein und beeinflussen damit die Geschlechtsdifferenzierung der weiblichen Feten bereits pränatal. Aus diesem Grund weisen weibliche Neugeborene mit SV-AGS einen Pseudohermaphroditismus femininus mit weiblichem inneren und in unterschiedlichem Grade virilisierten äußeren Genitale auf [13].

Die Schweregradeinteilung der Virilisierung erfolgt international nach Prader [14] und reicht je nach Ausprägung des Enzymdefektes von der leichten Klitorishypertrophie (Prader I) bis zu scheinbar männlichem Genitale mit der Mündung der Urethra auf der Glans Penis und kompletter Fusion der Labioskrotalfalte (Prader V). Sind die Genitalveränderungen nur gering oder nicht ausgeprägt, wird die Diagnose zur Geburt nicht gestellt. In Extremfällen kann eine ausgeprägte Virilisierung zur falschen Geschlechtszuweisung führen, bei der Mädchen als Knaben mit Hypospadie und nicht deszendierenden Hoden verkannt werden [4, 15].

Abbildung 2: Prader-Einteilung der Virilisierung des äußeren Genitales. Dargestellt ist das äußere weibliche Genitale in der sagitalen Ebene



Demgegenüber wird die Geschlechtsdifferenzierung beim männlichen Fetus mit AGS ohne Salzverlust (SV) durch den pränatalen Hyperandrogenismus nicht signifikant beeinflusst [7]. In den meisten Fällen zeigen die Jungen zunächst keine klinischen Symptome. Eine Hyperpigmentierung der Mamillen und Skrotalhaut sowie eine Makrogenitosomie können erste Hinweise auf AGS liefern [3, 7]. Die bräunliche Pigmentierung kommt durch die mit der erhöhten ACTH-Sekretion verstärkte Sekretion von Melanozyten stimulierendem Hormon aus dem Vorläuferpeptid, Propiomelanokortin zustande. Aufgrund der klinischen Unauffälligkeit der männlichen Patienten mit SV-AGS, werden diese Patienten oft erst durch die verfrühte Pubertät, Pseudopubertas praecox diagnostiziert [16]. Diese tritt bei Jungen und bis dahin nicht erkannten Mädchen ab dem Kleinkindesalter auf und äußert sich als frühzeitige Scham- und Achselbehaarung mit progressiver Klitoris- bzw. Penisvergrößerung. Eine beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit, akzeleriertes Skelettalter, Akne sowie eine tiefe raue Stimme sind weitere Zeichen eines Androgenüberschusses [3, 17]. Mädchen mit klassischem adrenogenitalem Syndrom entwickeln einen maskulinen Körperhabitus mit kräftig ausgebildeter Muskulatur und breiten Schultern [18]. In der Adoleszenz bleiben Mädchen ohne Therapie primär

amenorrhöisch oder weisen aufgrund der supprimierten Hypophysen-Gonaden-Achse durch die hohe Androgenspiegel unregelmäßige Zyklen auf [19]. Bei unbehandelten AGS-Patienten fördern hohe Androgenspiegel einen verfrühten Schluss der Epiphysenfugen, so dass die Patienten trotz zuerst beschleunigtem Wachstum in der Regel eine stark verminderte Erwachsenengröße aufweisen [4, 20-21]. Eine Pseudopubertas präcox kann bei spät diagnostizierten Kindern in eine echte Pubertas präcox übergehen [22], die die Endgrößenprognose der Patienten durch den vorzeitigen Epiphysenschluss zusätzlich einschränkt [4].

### **1.1.2.2 AGS mit Salzverlust**

Bei dieser schwersten AGS-Form, die 75% der AGS-Patienten betrifft, findet sich zusätzlich zum Hypokortisolismus ein Mangel an Mineralkortikoiden [13, 23-24]. Zu dem oben beschriebenen klinischen Bild treten in den zweiten bis dritten Lebenswochen lebensbedrohliche Salzverlustkrisen auf, die sich als rezidivierendes Erbrechen, Diarrhoe, Exsikkose, Appetit- und Gewichtsverlust sowie Gedeihstörungen äußern [15, 25]. Bei eingeschränkter Aldosteronsynthese wird vermehrt Natrium ausgeschieden und Kalium retiniert. Der Volumenmangel stimuliert die Produktion von Antidiuretischem Hormon (ADH) sowie Angiotensin II. Es resultieren eine Hyponatriämie, Hyperkaliämie und durch den  $K^+ - H^+$ -Austausch eine metabolische Azidose. Der Mangel an Kortison führt zur Verminderung des Herzminutenvolumens, Reduktion der Sensitivität des kardiovaskulären Systems auf Katecholamine und konsekutiv zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate [26]. Zusätzlich führt ein Kortisonmangel zu Hypoglykämie [15]. Die Summation dieser Veränderungen kann bei unbehandelten Patienten zum hypovolämischen Schock, Lethargie sowie im Extremfall zum Tod führen. Besonders gefährdet sind Jungen, die im Gegensatz zu Mädchen nicht unmittelbar nach der Geburt durch das intersexuelle Genitale auffallen und erst durch die Salzverlustkrise lebensgefährlich symptomatisch werden [5]. Auch vollständig virilisierte, als Jungen verkannte, Mädchen werden erst durch die gefährliche Salzverlustkrise auffällig. Die Gefahr eine Salzverlustkrise zu erleiden nimmt mit dem Alter ab [27], jedoch können bei nicht adäquater Therapieanpassung Belastungssituationen wie z.B. Fieber, Operationen, Infektionskrankheiten eine Salzverlustkrise herbeiführen [25].

### **1.1.2.3 Nichtklassisches AGS (Late Onset AGS)**

Zum nichtklassischen AGS gehören das LO- sowie das kryptische AGS. Patienten mit der kryptischen Form bleiben klinisch asymptomatisch, zeigen jedoch genetische und hormonelle Veränderungen eines AGS [5]. Die symptomatische nichtklassische Form wird als Late Onset AGS

bezeichnet. Diese mild verlaufende Form des 21-Hydroxylasemangels weist eine große Variabilität des klinischen Bildes auf und präsentiert sich in den meisten Fällen vor- oder im Laufe der Pubertät mit den klinischen Zeichen des Androgenüberschusses [13, 28]. Mädchen demonstrieren bei der Geburt kein intersexuelles Genitale [13]. Late Onset AGS zeigt sich erst durch beschleunigtes Wachstum, akzeleriertes Skeletalter sowie Pseudopubertas präcox symptomatisch [29]. Hirsutismus stellt das führende Symptom bei jungen Frauen dar, gefolgt von Oligomenorrhoe und Akne [28]. Polyzystische Ovarien sowie Infertilität können weitere Merkmale eines sich im Erwachsenenalter manifestierenden Late Onset AGS darstellen [28, 30].

### **1.1.3 Diagnose**

Ziel aller diagnostischen Maßnahmen ist die frühzeitige Erkennung des AGS, um ohne Zeitverlust eine adäquate und in vielen Fällen lebensrettende Therapie einleiten zu können. In den Familien mit bekanntem Indexfall ist eine pränatale DNA-Analyse mittels Chorionzottenbiopsie möglich. Die größte Bedeutung in der Diagnostik des AGS durch 21-Hydroxylasedefekt kommt der Bestimmung des vor dem Enzymdefekt gebildeten Steroids 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) im Blut zu. Neben 17-OHP-Werten tragen erhöhte Serum-Konzentrationen von Androstendion, Testosteron, Dehydrotestosteron zur Diagnose des AGS bei. Beim SW-AGS finden sich zusätzlich zu den geschilderten hormonellen Veränderungen erhöhte Kalium-, Angiotensin- sowie Plasma-Renin-Aktivität-Werte (PRA) [3]. Letzteres kann auch bei Patienten mit der einfach virilisierenden Form durch die Interaktion zwischen dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse erhöht sein [13] und auf eine Überlappung der beiden klinischen AGS-Formen hinweisen [4]. Bei nicht-klassischen AGS-Formen liegen die basalen 17-OHP-Konzentrationen meistens im Normbereich bzw. weisen leicht erhöhte 17-OHP-Werte auf [31]. Erst im ACTH-Belastungstest steigen nach Gabe von ACTH (Synacthen) zum Zeitpunkt 0 und 60 Minuten nach der Injektion die 17-OHP-Konzentrationen auf pathologische Werte von mehr als 2000 ng/dl an, liegen jedoch unter den Referenzwerten der Betroffenen mit klassischem AGS [32]. Der ACTH-Belastungstest dient ebenfalls der Diagnosesicherung der heterozygoten Träger des AGS und führt im Falle einer Heterozygotie zu einem deutlich höheren 17-OHP-Anstieg von mehr als 260 ng/dl im Vergleich zum Normkollektiv [31]. Etwa 80% der Heterozygoten werden mit Hilfe des ACTH-Belastungstestes erfasst [4]. Die Genotypisierung stellt mit einer Sensitivität von 98% [33] die zuverlässigste Methode dar, um heterozygote Anlageträger zu identifizieren [3]. Die

molekulargenetische Analyse ermöglicht in mehr als 98,5 % der Fälle einen direkten Mutationsnachweis und liefert einen gewissen Beitrag zum klinischen Ausprägungsgrad [34].

### **1.1.3.1 Neugeborenencreening**

Das AGS durch den 21-Hydroxylasedefekt eignet sich gut zur Erfassung im Rahmen der Screeningprogramme, da es sich um eine der häufigsten angeborenen, potenziell lebensbedrohlichen, in der Neugeborenenperiode oft nicht erkennbaren Erkrankung handelt, deren Mortalität und Morbidität durch die frühzeitige Erkennung und Therapieeinleitung reduziert werden kann. Damit erfüllt das Neugeborenencreening auf AGS die von der Weltgesundheitsorganisation in 1968 definierten Screeningkriterien [35]. Folgende Ziele verfolgt das AGS-Screening:

- die frühzeitige Erfassung der SW-Patienten vor dem Eintreten der lebensbedrohlichen Salzverlust-Krise und damit Vermeidung der Todesfälle
- Frühe eindeutige Geschlechtszuweisung, um schwere psychosoziale Belastungen der virilisierten Mädchen und deren Familien zu vermeiden
- Frühe Erkennung und rechtzeitiger Therapiebeginn bei SV-Patienten, um Spätfolgen wie Wachstumsstörungen, Virilisierung, Pseudopubertas präcox zu verhindern

Eine immunologische Screeningmethode mittels Radioimmunoassay wurde erstmals von Pang et al. 1977 beschrieben [36]. Dabei war die quantitative Bestimmung von 17-OHP in den gleichen auf Filterpapier angebrachten Blutropfen aus der Ferse des Säuglings möglich, die auch für das Phenylketonurie- und Hypothyreosescreening verwendet wurden. Seitdem wurden weltweit in verschiedenen Ländern, wie z. B. Frankreich [37], Schottland [38], Japan [39], Italien [40], Neuseeland [41], USA [8, 42], Deutschland [11], Holland [43-44], Schweden [45] regionale Pilotstudien durchgeführt und das AGS-Screening in manchen Ländern in das Neugeborenencreeningprogramm aufgenommen. Weltweit wurden mehrere Millionen Kinder auf 21-Hydroxylasemangel mittels 17-OHP-Bestimmung gescreent [8-9, 46]. Bereits 1982 wurde im südlichen Teil Bayerns ein regionales Pilotprojekt über 32 Monate gestartet, bei dem insgesamt 575 Neugeborene beim Vorhandensein spezifischer, auf AGS hinweisender Symptome wie z.B. intersexuelles Genitale, positive Familienanamnese sowie Gedeihstörungen mittels Plasma-17-OHP und Kortisol auf das Vorliegen eines AGS untersucht wurden. Mit Hilfe dieses selektiven Screenings konnten jedoch klinisch unauffällige Jungen und Kinder mit unkompliziertem AGS nicht aufgedeckt werden [47]. Ein generelles Screening auf AGS durch den 21-Hydroxylasedefekt wurde in der

Bundesrepublik Deutschland von der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen und Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin empfohlen, jedoch nur in einigen Bundesländern durchgeführt. Nach Berlin im Jahr 1992 wurden Neugeborene der Bundesländer Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Bayern routinemäßig auf das Vorliegen eines AGS gescreent. Am 01. Juli 2005 wurde das AGS-Screening in Deutschland als bundesweites Programm eingeführt [48]. Sowohl die Screeningmethode als auch die diagnostischen Kriterien wurden zwecks Verbesserung der Präzision und der Kosteneffektivität kontinuierlich modifiziert. Grundsätzlich stehen drei immunologische Messverfahren zur Bestimmung des 17-OHP zur Verfügung: Radioimmunoassay (RIA), Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) sowie Fluoroimmunoassay (FIA). Die Methode, auf der heute in den meisten europäischen Ländern das Neugeborenencreening auf AGS basiert und die keine vorherige Extraktion erfordert, ist die Fluoroimmunoassay [46]. Die nichtextraktiven Methoden sind hinsichtlich der Kosteneffektivität und der Schnelligkeit den extraktiven Verfahren überlegen und finden daher ihre Anwendung als Routinescreening [11]. Dabei werden die Blutropfen mit einem 17-OHP-spezifischen polyklonalen, vom Kaninchen gewonnenen Antikörper und einer europiummarkierten 17-OHP-Lösung für 18 Stunden inkubiert. Der Test basiert auf der kompetitiven Reaktion zwischen europiummarkiertem 17-OHP und Patienten-17-OHP um eine limitierte Anzahl von bindenden Stellen auf den 17-OHP-Antikörpern. Nach Entfernung der Filterpapierplättchen und Zugabe einer Enhancement-Lösung wird das freigesetzte Europium in Form von hochfluoreszenten Chelaten mit einem Fluorometer gemessen, wobei Fluoreszenz der Probe sich umgekehrt proportional zur 17-OHP-Konzentration verhält [49]. Aufgrund einer geringen Kreuzreaktion der 17-OHP-Antikörper mit Progesteron (3,6%) und 17-Hydroxypregnenolon (0,13%), physiologisch erhöhter 17-OHP-Werte nach der Geburt sowohl durch die maternalen Hormone als auch durch eine kindliche Nebennierenrinden(NNR)-Stimulation, erfolgt die Blutentnahme zur Verminderung der falsch positiven Ergebnisse erst nach dem 3. Lebenstag [11]. Bei stark erhöhten 17-OHP-Werten besteht der Verdacht auf ein AGS [46], der durch die klinische Evaluierung und Folgeuntersuchungen wie z.B. eine 17-OHP-Bestimmung im Plasma oder Urinsteroidanalysen, ggf. mittels molekulargenetischer Untersuchungen durch einen kinderendokrinologischen Spezialisten bestätigt wird [27, 50]. Im Vergleich zu gesunden termingerechten Neugeborenen weisen Frühgeborene mit einem funktionellem Mangel an NNR-Enzymen [51], kranke bzw. stark durch die Geburt beanspruchte sowie kleingewichtige Kinder (< 2500g) höhere 17-OHP-Konzentrationen auf [27, 52]. Besonders bei Frühgeborenen und kleingewichtigen Patienten ist die Anzahl der falsch

positiven Resultate hoch [46, 53-54]. Durch die Etablierung der 17-OHP-Normwerte abhängig vom Gestationsalter [45, 54] und Geburtsgewicht [55], sowie die Anpassung der Grenzwerte an das Alter bei der Blutabnahme wurde die Spezifität des Neugeborenen Screenings deutlich verbessert und die Rate der falsch-positiven Ergebnissen bei Frühgeborenen wesentlich reduziert [55]. Außerdem konnte die Rate an kostenträchtigen und mit der psychosozialen Belastung verbundenen Kontrolluntersuchungen auf einen geringeren Anteil von 0,07% [56] bis 0,2% [54] der Fälle gesenkt werden. Die Screeningkommission empfiehlt zwecks weiterer Reduktion der Recall-Raten bei Patienten vor der 32. Schwangerschaftswoche sowie bei Patienten mit einer Bluttransfusion bzw. Austauschtransfusion vor Blutentnahme eine Wiederholung der Screening-Untersuchung (Zweitscreening) nach 2 Wochen [57]. Weitere Schwierigkeiten stellen beim Neugeborenen Screening die prä- oder postnatal mit Steroiden behandelten Kinder dar. Während dieser Behandlung kann das AGS-Screening falsch-negativ ausfallen und bedarf einer Wiederholung des Screenings nach Beendigung der Kortikosteroidbehandlung. Entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie kann die Diagnose eines 21-Hydroxylase-Mangels durch die Kombination aus dem Serum 17-OHP-Wert sowie der molekulargenetischen Diagnostik aus den Trockenblutproben auf den Filtertestkarten gesichert werden [50]. Durch die molekulargenetische Untersuchung ist bei grenzwertigen Screeningbefunden eine eindeutige Diagnosestellung gewährleistet. Zusätzlich kann die Genanalyse unabhängig von der Vorbehandlung mit Steroiden erfolgen und trägt zur weiteren Reduktion von Recall-Raten um fast 90 % ohne Verminderung der Sensitivität bei. Die geringfügige Zunahme der Kosten wird durch Verminderung der Recall-Raten und der klinischen, für die Familie oft belastenden Untersuchungen, ausgeglichen [58].

Zahlreiche Publikationen unterstützen die Notwendigkeit und Vorzüge des AGS-Screenings [8, 10-11, 40, 59]. In allen Screeningprogrammen wurde deutlich, dass das AGS-Screening eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche, oft lebensrettende Therapie darstellt und damit die Mortalität wie auch die Morbidität der betroffenen Kinder erheblich reduziert. Besonders Patienten mit der SW-Form werden vor dem Eintreten der lebensbedrohlichen Krise diagnostiziert. Dadurch können schwerwiegende Folgen wie Hypoglykämien und neurologische Defekte erfolgreich verhindert werden [8, 40]. Die Mortalität der männlichen Patienten mit Salzverlust ohne AGS-Screening ist deutlich höher als die der phänotypisch identischen Mädchen, die aufgrund des veränderten Genitales in der Regel unmittelbar nach der Geburt auffallen und einer adäquaten Substitutionstherapie zugeführt werden [10]. So ist das Geschlechterverhältnis beim klassischen AGS in Ländern ohne

Screening zu Gunsten der Mädchen verschoben und deutet darauf hin, dass die Jungen am Salzverlust oder an den hyperkaliämischen Herzrhythmusstörungen versterben, ohne rechtzeitig diagnostiziert zu werden [23, 60]. Umgekehrt entspricht die Geschlechtsverteilung der im Neugeborenen-Screening diagnostizierten Kindern mit 1:1 dem autosomal-rezessiven Vererbungsgang [8-11, 40]. Wie mehrere AGS-Screeningstudien belegen, fallen nicht alle Mädchen mit SW-AGS gleich nach der Geburt durch das intersexuelle Genitale auf und sind dadurch im gleichen Maße wie die Jungen gefährdet, an der metabolischen Krise zu versterben [23, 43].

Aus der Diskrepanz zur epidemiologisch zu erwarteten Häufigkeit zeigt sich im Weiteren, dass das AGS ohne Screeningmaßnahmen deutlich unterrepräsentiert ist. Durch das Neugeborenen-Screening wurde eine höhere Inzidenz des AGS durch den 21-Hydroxylase-Mangel im Vergleich zu klinisch diagnostizierten Kindern aufgedeckt. Die Inzidenz des AGS bei klinischer Diagnose beträgt 1:32000, während im Neugeborenen-Screening eine Häufigkeit von 1:15000 beobachtet wird [24]. Die schwerwiegenden Folgen eines nicht oder zu spät diagnostizierten AGS können durch das Neugeborenen-Screening und damit rechtzeitig eingesetzter Therapie verhindert werden. So ziehen Patienten mit der SV-Form, die erst durch ein schnelles Wachstum und akzeleriertes Skeletalter im Kleinkindesalter auffallen würden und zu diesem Zeitpunkt bereits eine schlechtere Endgrößenprognose hätten, auch eindeutige Vorteile aus dem AGS-Screening. Darüber hinaus ermöglicht das AGS-Screening eine frühzeitige korrekte Geschlechtszuweisung bei ausgeprägt virilisierten Mädchen. Folglich reduzieren sich die damit verbundenen psychosozialen Folgen und Geschlechterrollenidentifikationsprobleme der Kinder sowie extreme Belastungen der Familien [61]. Patienten mit nichtklassischer AGS-Form können auch gelegentlich, bei anhaltend elevierten 17-OHP-Spiegeln, im Screening erfasst werden [8, 53]. Trotz der Tatsache, dass etwa 5 % der viel selteneren Defekte der Steroidhormonsynthese der NNR mit Screening nicht erfasst werden, rechtfertigt die positive Kosten-Nutzen-Analyse die Einführung eines AGS-Screeningprogramms [62].

#### **1.1.4 Therapie**

Eine adäquate Therapie stellt eine wichtige Voraussetzung für den regelhaften Ablauf aller Entwicklungsprozesse wie Längenwachstum, Pubertätsentwicklung sowie psychische Gesundheit der Kinder dar. Das Ziel der medikamentösen AGS-Therapie ist es, soviel Hydrokortison zu substituieren, dass die Effekte der Hyperandrogenisierung verhindert werden, ohne Nebenwirkungen wie Cushing-Syndrom oder Wachstumsretardierung zu verursachen. Alle Patienten mit klassischem

AGS sowie symptomatische Patienten mit nichtklassischen Formen werden mit Glukokortikoiden und ggf. mit Mineralkortikoiden behandelt [50]. Indikationen für die Therapie der Patienten mit LO-AGS beinhalten Hirsutismus, Oligomenorrhoe, Akne und/oder Infertilität [5].

Das Ziel der lebenslangen Behandlung eines AGS mit Glukokortikoiden ist eine effektive Suppression von CRH, ACTH und damit der hohen Androgenwerte. Eine adäquate Dauersubstitution verhindert Virilisierungserscheinungen, Knochenalterakzeleration, Pseudopubertas präcox und ermöglicht den AGS-Patienten das Erreichen einer optimalen Endgröße sowie Reproduktionsfunktion im Erwachsenenalter [5-6, 18, 27]. Bis zum Abschluss des Wachstums stellt das physiologische Hydrokortison mit seiner kurzen Halbwertszeit von 90 Minuten das Medikament der Wahl dar. Eine Richtdosis von 10-20 mg/m<sup>2</sup>/Tag wird über den Tag in zwei oder drei Einzeldosen verteilt, wobei in Anlehnung an die zirkadiane Rhythmik etwa 50% der Tagesdosis auf den Morgen entfallen. Jugendliche und Erwachsenen mit bereits abgeschlossenem Längenwachstum können mit potenteren und längerwirksamen Glukokortikoiden wie Prednison und Dexamethason behandelt werden [3, 50]. Beim AGS mit Salzverlust wird eine Hydrokortisontherapie zusätzlich mit einem Mineralkortikoid, 9 $\alpha$ -Fludrokortison in einer altersabhängigen Absolutdosis von 0,05-0,2 mg/Tag komplettiert [33, 50], wobei die Notwendigkeit der Fludrokortisonsubstitution mit dem Alter abnimmt [63]. Auch Kinder mit der einfach virilisierenden AGS-Form können erhöhte PRA-Werte aufweisen und eine Indikation für die Substitutionstherapie mit Mineralkortikoiden darstellen [63].

Die operative Versorgung des intersexuellen Genitales soll laut Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft- sowie der Lawson Wilkins Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie aufgrund der leichteren technischen Gegebenheiten im Alter von 2-6 Monaten in einem dafür spezialisiertem Zentrum erfolgen [50]. Bei AGS-Risikoschwangerschaften besteht die Möglichkeit einer pränatalen Behandlung der Schwangeren mit plazentagängigem Dexamethason, um einer in utero entstehenden Virilisierung des äußeren Genitales entgegenzuwirken [64].

### **1.1.5 Therapieüberwachung**

Die Wirksamkeit der Glukokortikoidtherapie beim AGS wird mittels Kurz- und Langzeitparameter wie Wachstumsgeschwindigkeit, Gewicht, Pubertätsentwicklung, Skelettreifung in Kombination mit biochemischen Kontrollen der hormonellen Parameter in regelmäßigen Abständen überprüft [5-6, 22, 33]. Zur biochemischen Therapieüberwachung eignen sich Serum-17-OHP-, Androstendion- und Testosteron-Werte bei Mädchen und präpubertären Jungen [5, 50] sowie Speichel-[33, 50] bzw. Filterpapier-17-OHP-Werte [65]. Da die 17-OHP-Konzentration einer ausgeprägten zirkadianen

Rhythmik unterworfen ist [66-67] und von der Zeit der Medikamenteneinnahme, Art des Glukokortikoides sowie von dem Stress bei Venenpunktion beeinflusst wird, erweist sich eine Einzelbestimmung als nicht ausreichend [68]. Daher sind meist mehrere Bestimmungen als Tagesprofil zur richtigen Einschätzung des Therapieerfolges notwendig [65]. Die Anwendung der 17-OHP-Speicheltests macht die Erstellung der Tagesprofile praktikabler. Entsprechend den Langzeitparametern sowie 17-OHP-Werten erfolgt die Optimierung der Therapie [5-6]. Die Bestimmung der Serum-Elektrolyte, PRA sowie Blutdruckkontrollen dienen der Überwachung der Substitutionstherapie mit Mineralkortikoiden [6-7, 33].

### **1.1.5.1 17-OHP-Speicheltest**

Es waren die Pionier-Studien von Shannon et al., die die Aufmerksamkeit auf den Wert des Speichels als Medium für Bestimmungen der Steroidhormone fokussierten [69]. Heutzutage kommt eine sensible und spezifische Radioimmunoassay-Technik zur Bestimmung der 17-OHP-Konzentrationen im Speichel routinemäßig zum Einsatz [70]. Aufgrund der guten Verfügbarkeit des Speichels sowie der nicht invasiven, stressfreien und kosteneffektiven Technologie bietet die Hormonbestimmung im Speichel eine alternative Methode zur Therapieüberwachung bei AGS-Patienten [68, 70-71]. Vornehmlich lipidlösliche, unkonjugierte Steroide wie 17-OHP, deren Konzentration unabhängig von der Speichelflussrate ist, eignen sich besonders gut für Messungen im Speichel [72-73]. Bereits seit 1979 ist bekannt, dass Steroide im Speichel den hormonell aktiven, nicht proteingebundenen Anteil von Steroiden im Blut reflektieren und damit das tatsächliche hormonelle Aktivitätsniveau widerspiegeln [74]. Zwischen den 17-OHP-Werten im Speichel und im Urin bzw. Serum besteht eine enge Beziehung, die es ermöglicht, von Speichel- auf Serum- bzw. Urinkonzentrationen zu schließen [70, 73, 75-77].

Die Speichelproben werden mit speziellen Zellstoffträgern, Salivetten, unter realen Alltagsbedingungen im häuslichen Milieu drei bis fünf Mal jeweils vor und zwischen den Medikamenteneinnahmen gesammelt. Eingespeichelte Salivetten werden in die Einhängegefäße verpackt, verschlossen und mit Namen und Entnahmezeitpunkten beschriftet an das zuständige Labor geschickt. Der Probenversand gestaltet sich aufgrund der hohen Stabilität von Steroiden im Speichel unproblematisch. Bereits kleine Speichelmengen erlauben Messungen von den meisten, in der Diagnostik wichtigen Steroiden [72]. Multiple Speichelproben erfassen die Hormonfluktuation während des Tages und erlauben eine kostengünstige Erstellung eines detaillierten Tagesprofils, das eine optimierte Anpassung der Substitutionsdosis und damit eine verbesserte Therapieüberwachung

der AGS-Patienten ermöglicht [77-79]. Des Weiteren ist die schmerzlose und einfache 17-OHP-Bestimmung im Speichel besonders bei Säuglingen und Kleinkindern vorteilhaft, da hier eine durch die Blutentnahme stressinduzierte Mehrsekretion von Stresshormonen vermieden werden kann [73]. Die durch die Speichelanalytik verminderten Krankenhausbesuche bereiten AGS-Kindern sowie deren Familienangehörigen eine große Erleichterung [73, 80] und stoßen damit auf eine große Akzeptanz dieser Methode [72].

## **1.2 Längenwachstum**

Wachstum ist ein multifaktorielles Geschehen und steht sowohl unter dem Einfluss der genetischen Determinanten als auch anderer Faktoren wie Ernährung, Umwelt, sozioökonomische Situation des Kindes, ausreichende Konzentrationen an Wachstum stimulierender Hormone wie Wachstumshormon (GH), Schilddrüsenhormonen, Insulin sowie vor allem in der pubertären Wachstumsphase Testosteron und Östradiol. Die beiden letztgenannten wirken in physiologischen Konzentrationen wachstumsfördernd, indem sie die Wachstumshormonsekretion fördern, während hohe Dosen zur vorschnellen Knochenalterakzeleration und zu vorzeitigem Epiphysenschluss mit daraus resultierender niedriger Erwachsenengröße führen können [6].

Jede chronische Allgemeinerkrankung kann durch die Erkrankung selbst und/oder durch ihre Therapie zur Beeinträchtigung des Wachstums führen.

### **1.2.1 AGS und Längenwachstum**

Entscheidende Fortschritte in der Diagnose, Behandlung sowie Therapieüberwachung des AGS haben zur enormen Verbesserung der Mortalität und Morbidität geführt und damit die Frage nach dem Wachstum der Kinder mehr in den Vordergrund gerückt. So ist die suboptimale Erwachsenengröße auch bei Patienten mit AGS ein seit längerem bekanntes Phänomen [16, 20, 23, 40, 59-60, 81-93]. Die Pathogenese der bei AGS-Patienten beobachtenden Wachstumsstörung ist nicht eindeutig geklärt. Folgende kausale Faktoren sind Gegenstand der zum Teil kontroversen Diskussion:

- Hyperandrogenämie [23, 87-88, 93-95]
- Alter bei Diagnosestellung und Therapiebeginn [20, 84-85, 87, 94, 96-101],
- Einfluss des Geschlechts [85, 87-88, 94-96, 102]
- Grad der medikamentösen Einstellung [16, 83, 87-88, 93, 95, 102]
- verschiedene klinische AGS-Formen [23, 29, 59-60, 81, 84-88, 93, 95-96, 99, 103-105]

- Compliance der Patienten [84, 96]
- Therapie mit Glukokortikoiden [81-85, 88, 92, 94, 96, 98-99, 102, 105-108]
- Einfluss des BMI bzw. des Gewichtes [81, 86, 94, 105, 108]

Im Folgenden soll auf ausgewählte Faktoren näher eingegangen werden.

### **1.2.1.1 Hyperandrogenämie**

Nicht oder unzureichend behandelte AGS-Patienten weisen stark erhöhte Androgenwerte auf. Diese führen zu beschleunigtem Längenwachstum und zur Knochenalterakzeleration, indem sie einerseits einen direkten Einfluss auf Chondrozyten nehmen [109], andererseits indirekt die GH-Sekretion und periphere Wirkungen am Knochen fördern [110]. Die Folge ist ein frühzeitiges Verknöchern der Epiphysenfugen, das in einer geringeren Endgröße im Vergleich zum erwarteten genetischen Potential resultiert [3, 87]. In erster Linie betrifft es Patienten mit der einfach virilisierenden AGS-Form, bei denen die Diagnose eines AGS vor der Screening-Ära erst durch das beschleunigte Wachstum und Knochenalterakzeleration gestellt wurde, sowie Patienten mit der klinischen Ausprägung eines LO-AGS. Im gleichen erhöhten Maße sind Patienten mit mangelhafter Compliance von den Folgen der Hyperandrogenämie betroffen. Durch die Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aufgrund langer Einwirkung hoher Androgenkonzentrationen kann es bei Initiierung der Therapie und der Suppression der NNR-Androgene zu vermehrter Sekretion des GnRH und damit zur verfrühten zentralen Pubertät kommen [17, 111]. Da das Skeletalter unter dem Einfluss der Sexualhormone beschleunigt reift, verschlechtert sich die Endgrößenprognose der Betroffenen zunehmend. Bei diesen, meist spät diagnostizierten Patienten, kann eine Therapie mit GnRH-Analoga zum Aufhalten der Pubertätsentwicklung, Skeletalterakzeleration sowie Verbesserung der Endgrößenprognose notwendig sein [5, 111]. Jedoch vermag auch die GnRH-Analoga-Therapie die Wachstumsgeschwindigkeit zu reduzieren und die Endgrößenprognose zu beeinflussen [104].

Bezüglich der Effekte der hohen Androgenwerte im Säuglingsalter gibt es in der Literatur divergente Meinungen. Während die Arbeitsgruppe um Thilen bei 15, im Alter von zwei bis sieben Jahren diagnostizierten Kindern innerhalb der ersten 18 Lebensmonaten keine Wachstumsbeschleunigung sowie Progression der Virilisierungserscheinungen beobachtete [61], stellte Jaaskelainen bei 36 finnischen spät diagnostizierten Kindern bereits bei der Geburt sowie im Säuglingsalter eine Größenakzeleration fest [94]. Neben den Androgenen vermögen auch Östrogene, die aus in hohen Konzentrationen vorhandenen Androgenen synthetisiert werden, den gleichen Effekt auf die

Epiphysenfugen auszuüben und zum frühzeitigen Epiphysenschluss beizutragen [6]. Die Sensitivität des Skelettsystems auf Sexualhormone erreicht in der Kindheit sein Maximum und nimmt mit zunehmendem Alter ab [112]. Schließlich ist die Androgensensitivität der peripheren Organe bei jedem Patienten variabel und beeinflusst damit das Wachstumsverhalten jedes einzelnen Kindes [29].

### **1.2.1.2 Alter bei Diagnosestellung und Therapieinitiierung**

Die frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung eines AGS ermöglichen den Betroffenen neben der frühzeitigen, oft lebensrettenden Therapie die korrekte Geschlechtszuweisung mit damit zusammenhängender Minimierung der psychosozialen Konsequenzen sowie Minderung der krankheitsspezifischen Mortalität und Morbidität [8, 10]. Darüber hinaus vermag die frühe Diagnose und adäquate Therapie die Effekte der erhöhten Androgen- und Östrogenwerte zu verhindern und damit das Wachstum und die Entwicklung der AGS-Patienten positiv zu beeinflussen. Dieser Annahme ging bereits eine Arbeitsgruppe um Bergstrand in den 60er Jahren auf den Grund. Dabei zeigten die Kinder, die erst im Alter von fünf bis sechs Jahren diagnostiziert und behandelt wurden, den gleichen Wachstumsverlauf wie unbehandelte Kinder. Frühbehandelte Patienten wiesen dagegen eine dem genetischen Potential annähernde Endgröße auf [20]. Es folgten zahlreiche Analysen mit unterschiedlichen Diagnosezeitpunkten, die zwar heterogene Ergebnisse hervorbrachten, jedoch überwiegend eine Verbesserung des Wachstums mit der frühen Diagnose hervorhoben [20, 84-85, 87, 94, 96-97, 101].

### **1.2.1.3 Therapie**

Eine im Zusammenhang mit Wachstum oft diskutierte Frage ist der Einfluss der Glukokortikoidsubstitutionstherapie auf die Endgröße. Seitdem die effektive Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden in den 50er Jahren vom amerikanischen Pädiater Lawson Wilkins entdeckt wurde [113], waren mehrere Fortschritte im Umgang mit AGS zu verzeichnen. Am Beispiel der Cushing-Patienten wurde der negative Einfluss der hohen Glukokortikoiddosen auf die Endgröße deutlich. Ältere Richtlinien aus den Zeiten der großen Unsicherheit und Unerfahrenheit bezüglich der Therapie der AGS-Patienten mit den Hydrokortison(HC)-Dosierungen von bis zu 50 mg/m<sup>2</sup>/Tag [114] wurden folglich von wesentlich niedrigdosierteren Therapieregimen von 15-20 mg/m<sup>2</sup>/Tag [33, 84, 106] abgelöst. Das ursprüngliche Bestreben nach vollständiger Suppression der hohen Androgenwerte durch hohe Glukokortikoiddosen wurde weitestgehend verlassen, so dass heutzutage das Optimum für eine adäquate Substitution bei 17-OHP-Werte im oberen Normalbereich liegt [6, 107, 115]. Die biochemische Analyse der 17-OHP-Werte wird im klinischen Alltag meistens durch

Androgenbestimmungen (Androstendione und Testosteron) ergänzt, die von mehreren Autoren als sehr sensitive Indikatoren der mangelhaften Substitutionstherapie angesehen werden [102]. Weiterhin wird zum Zweck der Optimierung der Therapiekontrollen übereinstimmend die Beurteilung der auxologischen Parameter, wie Körperlänge, Wachstumsgeschwindigkeit sowie das Fortschreiten der Knochenreifung empfohlen [17, 82, 89, 91, 106-107]. Grundlegende Veränderungen ergaben sich nicht nur auf dem Gebiet der optimalen Dosierung und Therapieüberwachung, sondern auch in der Wahl des Glukokortikoides. Übereinstimmend empfehlen die Autoren heutzutage das Verabreichen von Hydrokortison. Während der Wachstumsphase sollen andere Präparate wie Prednison, Prednisolon sowie Dexamethason wegen ihrer längeren Halbwertszeit und ihrem stärkeren wachstumssupprimierenden Effekt vermieden werden [3, 85, 88, 96, 116].

Auch die Bedeutung der Compliance im Hinblick auf das Wachstum wird in Studien betont [84, 96], so dass ein wichtiges therapeutisches Ziel in der Therapieüberwachung der AGS-Patienten nicht nur eine optimale DosisEinstellung, sondern auch die psychologische Motivierung der Familien für eine regelmäßige Medikamenteneinnahme darstellt.

Trotz zahlreicher Erfolge ist die klinische Patientenführung durch eine inadäquate Balancierung zwischen der Hyperandrogenämie und dem Hyperkortisolismus kompliziert. Eine nicht ausreichende Substitution mit Glukokortikoiden birgt einerseits die Gefahr einer lebensgefährlichen adrenalen Krise. Andererseits führen die stark erhöhten Androgenspiegel zur verstärkten Skelettalterakzelerierung sowie zum Auftreten der vorzeitigen zentralen Pubertät mit konsekutiver Verminderung des Wachstumspotentials. Dem vitalen Effekt der Hydrokortison-Therapie bei AGS-Patienten stehen zahlreiche Nebenwirkungen gegenüber. Eine Überdosierung mit Glukokortikoiden resultiert in Wachstumsstörungen, iatrogen induziertem Cushing Syndrom, Osteopathie sowie in mit Übergewicht einhergehenden Problemen [22, 91, 94, 117]. Eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen der Glukokortikoide ist die Hemmung des Längenwachstums, die ihr Maximum während der initialen Therapiemonaten erreicht [118]. Vorangegangene Studien berichten über einen dosis-, sowie altersabhängigen negativen Effekt der Glukokortikoide auf das Längenwachstum [81-82, 84, 88, 92, 98, 102, 108]. Besondere Aufmerksamkeit bezüglich der Therapie sowie Therapieüberwachung soll den Wachstumsphasen mit höchster Wachstumsgeschwindigkeit wie im Säuglingsalter und in der Pubertät gelten. Die Pubertät stellt nicht nur wegen des beschleunigten Wachstums eine sensible Phase dar, sondern ist zusätzlich mit Änderungen in der Kortisolpharmakokinetik mit vermehrter Clearance sowie signifikant kürzeren Halbwertszeiten

(HWZ) von freiem Kortisol bei pubertierenden Mädchen im Vergleich zu gleichaltrigen Jungen assoziiert [119].

Glukokortikoide vermögen das Wachstum der AGS-Patienten in vielfältiger Weise zu beeinflussen. Den Kalziummetabolismus betreffend kommt es zur Minderung der intestinalen Kalziumabsorption und vermehrten Ausscheidung von Kalzium und Phosphat über die Niere. Eine Senkung des Serumkalziums wird jedoch durch eine kompensatorische Ausschüttung des Parathormons verhindert. Der resultierende Hyperparathyroidismus trägt zusammen mit der direkten Hemmung der Osteoblasten durch die hohen Glukokortikoiddosen zu Osteopenie und Osteoporosis bei Kindern unter Glukokortikoid- Langzeitbehandlung bei [118].

Durch die Verminderung der Hydrokortison-Substitutionsdosis bei AGS-Patienten bis auf Werte von 10-15 mg/m<sup>2</sup>/Tag konnten die Glukokortikoideffekte am Knochen verhindert und dadurch ein regelrechter Knochenmetabolismus aufrechterhalten werden [83].

Glukokortikoide interferieren weiterhin mit der hypothalamisch-hypophysären-IGF-1-Achse, indem sie in geringen einen stimulierenden, in hohen Mengen einen hemmenden Einfluss auf die GH-Sekretion aufweisen [118, 120]. Sowohl die spontanen als auch die stimulierten GH-Konzentrationen bei mit Glukokortikoiden behandelten Kindern variieren in Abhängigkeit von der Dosierung, Dauer der Behandlung, Wahl des Glukokortikoids sowie der Zeit der Medikamentengabe [120]. Die Ergebnisse der Studien an AGS-Patienten zeigen zum Teil auch bei mit hohen Hydrokortison-Dosen therapierten Patienten neben normalen spontanen und stimulierten GH-Werten altersgerechte IGF-1 sowie normale bis erhöhte IGF-1-Spiegel [98, 114, 121-122]. Diese Resultate verdeutlichen, dass GH und IGF-1 keine signifikante Rolle in Bezug auf die eingeschränkte Erwachsenengröße der AGS-Patienten zu haben scheinen. Die Arbeitsgruppe um Hargitai stellte jedoch in einer Patientengruppe von 62 AGS-Kindern einen erniedrigten IGF-1-Spiegel in der Pubertät fest, was auf die besondere Stellung dieses Altersabschnittes bezüglich der Erwachsenengröße hinweisen könnte [121]. Obwohl GH-Mangel bei Patienten mit AGS als Rarität angesehen wird, sollte diese Möglichkeit gerade bei SW-AGS-Patienten beim Vorliegen einer Wachstumsstörung trotz der niedrig dosierten Substitutionstherapie und adäquater Therapieüberwachung in Erwägung gezogen werden [123].

Neben den zentralen Einflüssen der Glukokortikoide auf die GH-IGF-1-Achse gibt es zahlreiche Hinweise auf periphere Wirkungen. So führen sie durch eine Reduktion der Dichte der Wachstumshormon- und IGF-1-Rezeptoren der Chondrozyten sowie Beeinträchtigung der

Transduktionsmechanismen zur Verminderung der Sensitivität auf GH und IGF 1. Im Weiteren antagonisieren Glukokortikoide periphere Effekte des GH, indem sie die Mitosis der Chondrozyten und Kollagensynthese hemmen [118].

Da die früher übliche Hydrokortison-Substitutionsdosis weit oberhalb der physiologischen Kortisolkonzentrationen von 6-7 mg/m<sup>2</sup>/Tag lag [124], schrieb man die wachstumshemmenden Wirkungen den sehr hohen Glukokortikoiddosen zu. In der Tat berichtet die Mehrheit der Autoren über eine Erwachsenengröße im genetischen Zielgrößenbereich bei einer Substitutionstherapie mit niedrigeren Hydrokortison-Tagesdosen [81, 98-99, 102, 107].

In der Literatur trifft man jedoch auf Hinweise, dass auch die beinahe physiologische Dosierung von 12-15mg/m<sup>2</sup>/Tag für die Auslösung der oben genannten Effekte auf das Wachstum ausreichend ist [55]. Der Grund dafür könnte am postresorptiven Hyperkortisolismus durch die hohe Bioverfügbarkeit des Hydrokortisons liegen, der möglicherweise einen Einfluss auf die GH-IGF-1-Achse sowie direkt auf das Knochenwachstum nimmt [83, 125]. So berichteten Girgis und Winter über 15 AGS-Patienten, die trotz der Behandlung mit Hydrokortison-Dosen von 10-15 mg/m<sup>2</sup>/Tag, regelrechter Wachstumsgeschwindigkeit sowie guter hormoneller Therapiekontrolle eine suboptimale Körpergröße und ein retardiertes Skeletalter zeigten [83].

#### **1.2.1.4 Andere Einflussfaktoren auf das Wachstum**

##### **1.2.1.4.1 Gewicht/BMI**

Überdosierung mit Glukokortikoiden vor allem in den ersten Jahren der Substitutionstherapie wurde für die Entwicklung des Übergewichtes sowie für das suboptimale Wachstum verantwortlich gemacht [105]. Außerdem vermögen erhöhte Androgenspiegel die Gewichtszunahme zu verstärken [86].

Auch unter optimaler Therapie mit Substitutionsdosen von 15-25 mg/m<sup>2</sup>/Tag und altersentsprechender Wachstumsgeschwindigkeit neigen AGS-Patienten in höherem Maße als gesunde Kinder zum Übergewicht [103, 117]. Eine Erklärung dafür steht bis heute noch aus und bedarf einer Einbeziehung mehrerer Faktoren.

In der Literatur gibt es kontroverse Ergebnisse über den BMI in verschiedenen Altersstufen, Einfluss der Glukokortikoiddosis auf den BMI sowie des BMI bzw. Gewichtes auf die Endgröße [81, 86, 103, 105, 108]. Bis jetzt konnte die Hypothese, dass der BMI bzw. das Gewicht in der Kindheit die Erwachsenengröße beeinflusst, in der Literatur nicht eindeutig bestätigt werden [81, 108].

#### 1.2.1.4.2 Klinische Formen und geschlechtsspezifische Differenzen

Das Interesse nach dem Einfluss der klinischen Form auf die Erwachsenengröße findet in mehreren Faktoren seine Begründung. So ist die Hyperandrogenämie mit ihren Folgen, die einen negativen Einfluss auf das Wachstum nehmen können, bei verschiedenen klinischen Formen variabel. Ursächlich dafür ist neben der Schwere der enzymatischen Beeinträchtigung das unterschiedliche Alter bei Diagnosestellung in Ländern ohne AGS-Screening. Die nicht virilisierten Patienten mit der SW- werden durch die Salzverlustkrise im Vergleich zu denen mit der SV-Form deutlich früher diagnostiziert, therapiert und dadurch im geringeren Maße den erhöhten Androgenwerten ausgesetzt [23, 126]. Analog dazu konnten phänotypspezifische Wachstumsverläufe bei AGS-Patienten identifiziert werden [16, 60]. Während bei früh diagnostizierten und behandelten SW-Patienten eine Wachstumsminderung in den ersten Lebensjahren bei normalem Wachstumsverlauf in den präpubertären Jahren ersichtlich war, zeigten SV-Patienten nach dem unauffälligen Wachstum in den ersten Lebensjahren eine Wachstumsbeschleunigung, die nach der Pubertät wieder abnahm. Für eine frühzeitige Wachstumsretardierung bei SW-Patienten wurden die häufig notwendigen hohen Hydrokortison-Dosen verantwortlich gemacht, wohingegen die Wachstumsbeschleunigung der SV-Patienten auf die erhöhten Androgenwerte zurückgeführt wurde. In der Pubertät jedoch ähnelten sich die Wachstumskurven sowie Skeletalterentwicklungen beider klinischen Formen wieder, was als Zeichen des Aufholwachstums gewertet wurde [60]. Der Wachstumsverlauf der LO-Patienten entsprach in geringerer Ausprägung dem der SV-Patienten [16]. Zwar weisen die LO-Patienten im Vergleich zu Patienten mit SW- und SV-AGS eine geringer ausgeprägte 21-Hydroxylase-Beeinträchtigung auf [127], jedoch sind sie aufgrund der meist erst ab dem Kleinkindesalter gestellten Diagnose den erhöhten Androgenwerten ausgesetzt [100]. Die Durchsicht der Literatur der vergangenen Jahre lässt erkennen, dass die LO-Patienten im Vergleich zu SW- und SV-Patienten eine überwiegend günstigere Wachstumsprognose aufweisen [29, 59, 81, 84-85, 99-100, 103]. Die Effekte der Hyperandrogenämie sowie das Alter bei der Initiierung der Therapie wurden als entscheidende Determinanten für die Erwachsenengröße der LO-Patienten postuliert [29, 100].

Ein weiterer, in der Literatur kontrovers diskutierter Einflussfaktor auf das Wachstumsverhalten der Patienten mit klassischem AGS ist die Substitutionstherapie mit Mineralkortikoiden. Der Mangel an Mineralkortikoiden ist klinisch nicht immer augenscheinlich und kann sich lediglich in der erhöhten PRA manifestieren. Die Hyperreninämie führt zur vermehrten Sekretion des ACTH und trägt somit zur Erhöhung der Androgenkonzentration im Serum bei. Die Normalisierung der Salzbalance im Körper mittels Mineralkortikoidsubstitution mit altersentsprechenden PRA-Werten wurde als eine wichtige Voraussetzung für ein optimales Wachstum konstatiert [99, 128]. Inwieweit Mineralkortikoide durch die Reduktion des ACTH und der konsekutiven Verminderung des Glukokortikoidbedarfs das Wachstum positiv zu beeinflussen vermögen, konnte bis jetzt in Studien nicht definitiv geklärt werden [16, 84-85, 87-88, 103].

## 2. Zielsetzung

Weltweit werden diskrepante Ergebnisse bezüglich des Wachstums der Kinder mit 21-Hydroxylase-Mangel berichtet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Wachstum des bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Neugeborenenescreening diagnostizierten großen Patientenkollektivs retrospektiv zu untersuchen und die Rolle der krankheits- und therapiebedingten Einflussfaktoren auf das Längenwachstum zu analysieren.

Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung folgender Fragestellungen beitragen:

- Weisen AGS-Patienten eine im genetischen Zielgrößenbereich liegende Erwachsenenengröße auf?
- Gibt es phänotyp- sowie geschlechtsspezifische Differenzen bezüglich der Erwachsenenengröße der Patienten?
- Kann das Neugeborenenescreening auf AGS die Wachstumsprognose der Patienten verbessern?
- Welchen Einfluss nimmt die Substitutionstherapie mit Hydrokortison auf die Erwachsenenengröße der Patienten?
- Welchen Einfluss hat der BMI der Patienten auf das Wachstum?
- Kann die Therapieüberwachung mittels Speicheltest das Wachstum der Patienten beeinflussen?

Insbesondere soll geprüft werden, inwieweit Patienten unter, durch das Neugeborenenescreening frühzeitig eingeleiteter und konsequent durchgeführter, Substitutionstherapie sowie engmaschiger Therapieüberwachung und umfassender sozial-psychologischer Betreuung eine innerhalb des Zielgrößenbereiches liegende Erwachsenenengröße erreichen und damit auf neue, kostenintensive, zum Teil invasive therapeutische Alternativen verzichten können.

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Studientyp**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse.

### **3.2 Patientenkollektiv**

#### **3.2.1 Klinische Daten**

Klinische Daten wie Körpergröße der Kinder und der Eltern, Skeletalter, BMI, Medikamentendosierungen sowie Therapieüberwachung mit 17-OHP-Speicheltest von 76 Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom wurden aus den Patientenakten retrospektiv analysiert. Die Patientendaten wurden im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunde der Kinderklinik der Charité zwischen 1974 und 2002 erhoben. Bei den regelmäßigen Vorstellungsterminen, die in der Säuglingsperiode in Abständen von drei-vier Monaten, im Kleinkindesalter sowie in der Pubertät von drei-sechs Monaten erfolgten, wurde der Wachstumsverlauf und die Entwicklung der Kinder anhand biochemischer und klinischer Parameter dokumentiert. Die älteren Patientenakten stammen aus dem Archiv des Kaiserin-Viktoria Kinderkrankenhauses der Freien Universität Berlin. Zusätzlich dienten als Datenquelle Befunde von auswärtigen Kinderkliniken, in denen die Patienten vor der Vorstellung in Berlin betreut wurden.

#### **3.2.2 Auswahlkriterien**

Folgende Einschlusskriterien sowie Zusammensetzung der Kohorte wurden bei dieser Arbeit festgelegt:

- Patienten mit AGS infolge eines 21-Hydroxylase-Defekts
- Geburtsjahr der Patienten: von 1974 bis 2002
- Das Mindestalter der Patienten: 6 Monate
- Vorhandensein sowie Vollständigkeit regelmäßig erhobener Daten in den Patientenakten
- Ausschluss skeletaler sowie anderer Grunderkrankungen (intestinale Malabsorption, Schilddrüsenfunktionsstörungen, chronische Erkrankungen) inklusive schwere psychosoziale Probleme, die mit eingeschränktem Wachstum einhergehen können

- Gute Compliance

Die Compliance der Kinder wurde durch den behandelnden Arzt der pädiatrisch-endokrinologischen Abteilung mittels genauer Anamnese als gut oder schlecht eingestuft.

Mangelhafte Mitarbeit, Ablehnung der Therapie, inkorrekte oder nicht zeitgerechte Medikamenteneinnahme sowie eine unzureichende hormonelle Einstellung waren Kriterien für eine mangelhafte Compliance. Nach den oben genannten Kriterien konnten 76 der insgesamt 77 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Ein Patient konnte aufgrund schwerer psychosozialer Probleme und mangelnder Compliance nicht berücksichtigt werden.

### **3.2.3 Diagnose**

Die Verifizierung der verschiedenen Krankheitsformen des Adrenogenitalen Syndroms basierte bei dem Patientenkollektiv in erster Linie auf einer molekulargenetischen Untersuchung. Bei nicht eindeutigen sowie fehlenden Fällen wurden die klinischen Zeichen (z.B. Salzverlustsyndrom, Virilisierung, Hirsutismus, Skelettalterakzelerierung, temporärer Großwuchs) sowie endokrinologische Parameter wie 17-OHP, Dehydroepiandrosteron, Androstendion, 21-Desoxykortison, Testosteron, Dihydrotestosteron, ACTH, PRA-, Elektrolytspiegel herangezogen. Bei LO-Patienten mit normwertigen oder leicht erhöhten basalen 17-OHP-Spiegel kam die Analyse der Steroide nach ACTH-Stimulation (0,25mg/m<sup>2</sup> Synacthen) zur Anwendung [31]. Bezüglich der Differenzierung zwischen dem SV-, SW- und LO-AGS bei Mädchen war die Frage von Bedeutung, ob die Kinder bei der Geburt durch intersexuelles äußeres Genitale auffielen. Patientinnen mit LO-AGS fielen erst während bzw. nach der Pubertät durch zunehmende Virilisierung, Hirsutismus, Akne, Oligomenorrhoe oder akzeleriertes Skelettalter auf. Demgegenüber wiesen Mädchen mit SV-/SW-AGS meist bereits bei der Geburt eine in unterschiedlichen Graden stattgefundenene Virilisierung auf. Die Jungen mit SW-/SV-AGS waren hingegen bei der Geburt meist unauffällig. Bei Vorhandensein von Salzverlustkrisen in der zweiten und dritten Woche nach der Geburt wurde die Diagnose eines SW-AGS gestellt. Die Salzverlustkrisen äußerten sich als Appetit- und Gewichtsverlust, rezidivierendes Erbrechen, Polyurie, Exsikkose und laborchemisch als Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie, erhöhte PRA sowie metabolische Azidose.

Die klinische Differenzierung zwischen männlichen Patienten mit SV- und LO-AGS basierte auf folgende Charakteristika: die Jungen mit SV-AGS zeigten ab dem Kleinkindesalter eine Pseudopubertas praecox, progressive Penisvergrößerung, beschleunigtes Längenwachstum, Akne

und Skeletalter-Akzeleration. Die Jungen mit LO-AGS präsentierten sich meist vor oder während der Pubertät mit Akne sowie temporärem Großwuchs. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik spielte die Molekulargenetik eine entscheidende Rolle bei der Zuordnung zu den beiden Formen des AGS. Bei 68 der 76 Patienten lagen Befunde der molekulargenetischen Untersuchung vor. Die jeweiligen Genotypen sowie die Zuordnung zu klinischen AGS-Formen sind im Anhang präsentiert. Seit der Einführung des Neugeborenen Screenings in 1991 wurden Kinder mit klassischem AGS in Berlin via Screening diagnostiziert. Patienten mit nicht klassischem 21-Hydroxylase Defekt werden im Screening meist nicht erfasst [8].

### **3.2.4 Therapie**

Die Patienten wurden mit Hydrokortison in der Dosierung von 15-25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche täglich sowie nach dem Abschluss des Wachstums mit länger wirkenden Medikamenten wie Prednisolon oder Dexamethason oral behandelt. Zusätzlich bekamen Kinder mit SW-AGS sowie SV-AGS und erhöhter PRA alpha-Fludrokortison in der Dosierung von 0,05-0,2 mg pro Tag. Verschiedene Glukokortikoide wurden für diese Studie in die äquivalente Dosis von Hydrokortison folgendermaßen berechnet: 1mg Hydrokortison = 1,25 mg Kortisonacetat = 0,25 mg Prednisolon = 0,03 mg Dexamethason. Die Glukokortikoiddosis wurde individuell ermittelt und zum Zweck der exakten Dosierung auf die Körperoberfläche bezogen berechnet. Zur Verlaufskontrolle der Substitutionstherapie dienten Laborparameter wie 17-OHP im Serum bzw. Speichel, NNR-Androgene, Serum-PRA sowie regelmäßige Kontrollen des Längenwachstums und des Skeletalters im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunden. Die Eltern wurden über eine Erhöhung der Glukokortikoiddosis im Falle eines Infektes oder operativen Eingriffes ausgiebig informiert.

## **3.3 Methoden**

### **3.3.1 Skeletalter**

Das Skeletalter wurde bei unserem Patientenkollektiv jede 6-12 Monate mit Hilfe der Röntgenbilder der linken Hand unter Einschluss des distalen Drittel von Radius und Ulna nach der Atlasmethode von Greulich und Pyle beurteilt [129]. Die Röntgenbilder wurden in der Abteilung der pädiatrischen Radiologie des Universitätskrankenhauses angefertigt und in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus

der pädiatrisch-endokrinologischen Abteilung ausgewertet. Als „normal“ gilt, wenn das Skeletalter nicht mehr als ein Jahr von seinem Lebensalter abweicht. Ist das Skeletalter dem Lebensalter mehr als ein Jahr voraus, wird es als „akzeleriert“ bezeichnet. Bei Zurückbleiben des Skeletalters hinter dem Lebensalter um mehr als ein Jahr spricht man von „retardiertem“ Skeletalter.

### **3.3.2 Auxologische Methoden**

#### **3.3.2.1 Bestimmung der Körperlänge/ Körpergröße**

Die Körperlänge innerhalb der ersten zwei Jahre wurde im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunde im Liegen mit geeichten Messmulden vom Hersteller Schäfer Günter gemessen. Nach Vollendung des zweiten Lebensjahres wurde die Körpergröße durch Messungen mit dem Harpenten-Holtain-Stadiometer ermittelt. Um vergleichbare Werte von Kindern unterschiedlichen chronologischen Alters und Knochenalters zu erhalten, werden auxologische Resultate auch als Standard Deviation Score (SDS) ausgedrückt. Dieser Wert gibt Messdaten als Grad der Standardabweichung vom Mittelwert des Normalkollektivs an. Der SDS-Wert wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{SDS} = \frac{\text{Messwert des Kindes} - 50. \text{ Perzentile der Vergleichsgruppe}}{\text{Einfache Standardabweichung}}$$

Als Standardmaße für die Körperlänge bzw. -größe wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der longitudinalen Wachstumsstudie von Hesse als regionale Vergleichskohorte herangezogen [130]. Die SDS-Angaben lassen sich sowohl auf das chronologische Alter als auch auf das Knochenalter beziehen. Die wichtigsten auxologischen Daten korrelieren mit der Knochenreifung enger als mit dem chronologischen Alter, so dass auf das Knochenalter bezogene SDS-Werte eine genauere Aussage über die individuelle Wachstumspotenz erlauben.

#### **3.3.2.2 Bestimmung der BMIs und BMI-SDSs**

Während der Klinikvisiten wurde das Körpergewicht bei Säuglingen auf einer Tischwaage, bei älteren Kindern und Jugendlichen auf einer Standwaage gemessen.

Der BMI wurde aus den Werten der Gewichtsmessungen mit den dazugehörigen Körperlängenmaßen nach der folgenden Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpermasse in kg}}{(\text{Körperlänge in m})^2}$$

Hieraus wurden gemäß den Referenzwerten von Kromeyer-Hauschild [131] nach der LMS-Methode von Cole [132] Standard-Deviation-Scores (SDS) wie folgt errechnet:

$$SDS(LMS) = \frac{[BMI / M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t) \cdot S(t)}$$

Dabei ist der BMI der Individualwert des Kindes, M(t), L(t), S(t) die entsprechenden Parameter für das Alter (t) und das Geschlecht des Kindes. Mit dieser Berechnung werden im Gegensatz zu Erwachsenen die alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen des BMI, die mit altersphysiologischen Veränderungen der Fettmasse einhergehen, berücksichtigt. In Anlehnung an die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der deutschen Adipositasgesellschaft ist das 90. alters- und geschlechtsspezifische Perzentil als Grenzwert zur Definition von Übergewicht und das 97. Perzentil als Grenzwert zur Definition von Adipositas festgelegt. Eine extreme Adipositas liegt vor, wenn der BMI das 99,5. alters- und geschlechtsspezifische Perzentil überschreitet. Ein Kind, welches mit seinem BMI-SDS um eine Standardabweichung nach oben bzw. unten abweicht, liegt im Bereich des 84. bzw. 16. Perzentils der Referenzgruppe. Bei Differenzen um zwei Standardabweichungen nach oben oder unten, entspricht der Wert dem 97,7. bzw. 2,3. Perzentil der Referenzgruppe [131].

Um den Zusammenhang zwischen dem BMI-SDS und der Hydrokortison-Dosis sowie zwischen dem BMI-SDS und dem Wachstum der Kinder zu erarbeiten, errechneten wir die mittleren BMIs in SDS in drei Altersstufen: im Kleinkindesalter (2-5 Jahre); präpubertär (6-9 Jahre) sowie pubertär. Analog dazu wurden die mittleren Hydrokortison-Dosen in mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche errechnet. Der Pubertätsbeginn wurde bei Jungen mit einem Hodenvolumen  $\geq 4$  ml, bei Mädchen bei Brustvergrößerung im Tanner-Stadium B2 definiert [133-134].

### **3.3.3 Erreichte und prospektive Endgröße**

Das Erreichen der Endgröße wurde bei Jugendlichen angenommen, wenn

- die Wachstumsgeschwindigkeit weniger als 0,5 cm pro Jahr betrug und /oder
- das Skeletalter bei Jungen älter als 17 und bei Mädchen älter als 15 Jahre war, was 99% der Endgröße entspricht

Um das Wachstum der Kinder mit AGS zu beurteilen, die noch keine Endgröße erreichten, bestimmten wir die Wachstumsprognose. Zur Berechnung der prospektiven Endgröße der Kinder kamen folgende Methoden zum Einsatz:

- Methode anhand der Wachstumsperzentile (Projected Height)[135]
- Methode nach Bayley und Pinneau [136]
- Elternzielgröße (EZG)

Als Projected Height wird die Ermittlung der prospektiven Endgröße anhand der individuellen Wachstumsperzentile bezeichnet. Unter der Voraussetzung, dass das Wachstum ab dem zweiten Lebensjahr bis zum Erreichen der Endgröße auf einem Perzentilenkanal verbleibt, kann die der individuellen Perzentile zugehörige Körpergröße mit 18 Jahren als Endgröße angenommen werden. Die Voraussetzung hierfür ist ein paralleles Wachstum entlang einer Perzentile. Weichte bei unseren Patienten das Skeletalter von dem chronologischen Alter ab, wurde der Perzentilenkanal bezogen auf das Skeletalter für die Bestimmung der prospektiven Endgröße herangezogen.

Die Methode nach Bailey und Pinneau (Predicted Height) wird heutzutage am häufigsten zur Bestimmung der voraussichtlichen Endgröße herangezogen. Mit den von Bailey und Pinneau in 1952 veröffentlichten Tabellen lässt sich dem Skeletalter ein prozentueller Wert zuordnen, der dem Anteil der bisher erreichten Größe an der Erwachsenenlänge entspricht. Bei einem Abweichen des Skeletalters um mehr als ein Jahr vom Lebensalter werden Tabellen für eine retardierte oder akzelerierte Knochenalterentwicklung verwendet. Die prospektive Endgröße des Kindes erhielten wir, indem wir die Körperhöhe des Patienten durch den erreichten Prozentwert dividierten und das Ergebnis mit 100 multiplizierten. Die Anwendung dieser Methode für eine Endgrößenprognose ist frühestens ab einem Skeletalter von sechs Jahren aussagekräftig [137]. Um Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurde bei den Patienten, bei denen die Bestimmung der prospektiven Endgröße mit beiden Methoden möglich war, bis zu einem Skeletalter von 8 Jahren Projected Height, darüber Predicted Height errechnet.

Die EZG stellt im Vergleich zu den oben geschilderten Verfahren zur Bestimmung der individuellen Wachstumsprognose eine orientierende Schätzung der genetischen Zielgröße dar. Mit Hilfe der EZG kann abgeschätzt werden, welche Erwachsenengröße das Kind aufgrund seiner genetischen Disposition annähernd erreichen wird. Die heute am häufigsten angewendete Methode zur Berechnung der Elternzielgröße ist die Methode nach Tanner [138]. So wird die Zielgröße der Kinder nach der folgenden Formel berechnet:

Zielgröße der Mädchen:	mittlere Elterngröße - 6,5 cm
Zielgröße der Jungen:	mittlere Elterngröße + 6,5 cm

Der Vertrauensbereich liegt bei  $\pm 8,5$  cm [137-138].

Die Körperhöhe der Eltern wurde, wenn möglich, in der Sprechstunde gemessen, ansonsten beruhten die Werte auf Angaben der Eltern.

### **3.3.4 Wachstumsdifferenz und Erwachsenenengröße**

Um das Wachstum der Kinder unter dem Gesichtspunkt der genetischen Disposition präziser beurteilen zu können, bietet es sich an, die Erwachsenenengröße mit der EZG zu vergleichen. Die Differenz zwischen der Erwachsenenengröße und der EZG wird daher im Folgenden als Wachstumsdifferenz bezeichnet. Diese spiegelt das Wachstumsdefizit bzw. den Wachstumsüberschuss im Vergleich zur genetischen „Sollgröße“ wider und gilt als Maß für das Erreichen der genetischen Wachstumspotenz.

Die Erwachsenenengröße erhielten wir durch drei verschiedene Arten: die tatsächlich erreichte Endgröße und die Wachstumsprognose, bestimmt als Projected oder Predicted Height. Bei Kindern mit einem Skeletalter kleiner als 8 Jahre, die ein paralleles Wachstum entlang einer Perzentile aufwiesen, wurde die prospektive Endgröße als Projected Height ermittelt. Dementsprechend errechneten wir die Wachstumsdifferenz folgendermaßen: Wachstumsdifferenz = Projected Height – EZG. Die prospektive Größe bei Kindern, die noch keine Endgröße erreichten und ein Skeletalter von mehr als 8 Jahren aufwiesen, wurde mittels der Methode nach Bailey und Pinneau (Predicted Height) errechnet. Hier wurde die Wachstumsdifferenz wie folgt ausgedrückt: Wachstumsdifferenz = Predicted Height – EZG. Demzufolge errechnete sich die Wachstumsdifferenz bei Kindern, die Ihre Endgröße erreichten, als Differenz aus Endgröße der Kinder und EZG. Es ist ein allgemein bekannter Umstand, dass mit zunehmender Annäherung des Patienten an seine Endgröße sich die Zuverlässigkeit der Größevorhersage verbessert. Aus diesem Grund wurde hierbei eine Altersgrenze von 8 Jahren gewählt, um die Validität beider Methode zur Bestimmung der prospektiven Endgröße zu erhöhen.

### **3.4 Mögliche Einflussfaktoren auf das Wachstum**

#### **3.4.1 Einfluss des Screenings auf das Wachstum**

Um den Einfluss des Screenings und damit der frühen Diagnose auf das Wachstum der Kinder mit AGS zu beurteilen, teilten wir die Kinder in zwei Gruppen auf. In der ersten Gruppe befanden sich Kinder, die vor der Einführung des Screenings, d.h. vor 1991 diagnostiziert wurden. In der zweiten Gruppe wurde das AGS bei Kindern mittels Screening erkannt. In die Letztere nahmen wir zusätzlich Patienten auf, die zuerst durch das intersexuelle Genitale auffielen und anschließend in der Diagnose eines AGS durch das Screening bestätigt wurden. Kinder mit LO-AGS gingen in die Analyse nicht ein, da sie nur gelegentlich durch das Neugeborenencreening entdeckt werden [8]. Das Wachstum der Kinder aus diesen Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Um einen Zusammenhang zwischen der Erwachsenengröße bzw. der Wachstumsdifferenz und dem Alter bei Diagnosestellung erarbeiten zu können, wurden die Patienten in zwei Kategorien eingeteilt. Die erste Kategorie beinhaltete Kinder, die vor dem dritten Lebensmonat diagnostiziert wurden. In die zweite Kategorie wurden Kinder mit der Diagnose eines AGS nach dem dritten Lebensmonat eingeordnet. Diese Altersgrenze wurde entsprechend der Daten aus den vorangegangenen Studien festgelegt [84, 87]. Ferner wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und der Wachstumsdifferenz durchgeführt, um die Bedeutung der frühen Diagnose auf das Wachstum der Kinder zu verifizieren.

#### **3.4.2 Einfluss der Therapie auf das Wachstum**

##### **3.4.2.1 In den ersten zwei Lebensjahren**

Die Glukokortikoiddosis ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{Tag}$ ) errechnete sich als Mittelwert aller Dosen, die jeweils im ersten, im zweiten Lebensjahr sowie in den beiden ersten Lebensjahren zusammen, den Patienten gegeben wurden. Um den Einfluss der medikamentösen Behandlung auf die Endgröße bzw. Wachstumsdifferenz zu evaluieren, wurde für die Variablen Hydrokortisondosen in den jeweiligen Zeiträumen und Wachstumsdifferenzen die Korrelationskoeffizienten nach Spearman errechnet. Ferner wurden zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Therapieregimen definiert.

Bei der ersten Gruppeneinteilung wurde ein Dosislimit bei 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag gesetzt, da aus den publizierten Studien hervorgeht, dass bereits eine Substitutionstherapie mit > 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag zu Wachstumsretardierungen der Kinder mit AGS führen könnte [83]. Infolgedessen wollten wir untersuchen, in wie weit die Endgröße bzw. die Endgrößenprognose der Kinder, die mit geringeren Glukokortikoiddosen während der ersten beiden Lebensjahre behandelt wurden, eine bessere Wachstumsprognose aufweisen. Die Aufteilung gestaltete sich folgendermaßen:

- I. Gruppe: Kinder mit der mittleren Glukokortikoiddosis <18 mg/m<sup>2</sup>/Tag jeweils im ersten und zweiten Lebensjahr sowie in beiden Lebensjahren zusammen.
- II. Gruppe: Kinder mit der mittleren Glukokortikoiddosis > 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag jeweils im ersten und zweiten Lebensjahr wie auch in beiden Lebensjahren zusammen.

Bei der weiteren Aufteilung der Gruppen wurde ein Grenzwert von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag definiert. Dieses Limit basierte auf den Ergebnissen publizierter Daten, bei denen Glukokortikoiddosen von mehr als 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag einen deutlichen wachstumsunterdrückenden Effekt verzeichneten [106]. Alle Analysen erfolgten sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der gescreenten Patientengruppe.

#### **3.4.2.2 In anderen Altersstufen**

Es wurden mittlere Hydrokortisondosierungen im Kleinkindesalter (3-5 Jahre), präpubertär (vor dem Auftreten der ersten sekundären Geschlechtsmerkmale) und pubertär (nach Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale) in Beziehung zum Wachstum der Kinder sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der gescreenten Gruppe gesetzt, indem Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt wurden. Die Dosen (mg/m<sup>2</sup>/Tag) errechneten sich als Mittelwert aus den in den oben genannten Zeiträumen verabreichten Körperoberflächendosen. Es wurden die gleichen Gruppierungen wie bereits im Abschnitt 3.4.2.1 erwähnt, vorgenommen und das Wachstum der Kinder in diesen Gruppen in jeweiligen Altersstufen mittels Mann-Whitney-Test auf statistische Signifikanzen überprüft.

#### **3.4.3 Einfluss der Therapieüberwachung auf das Wachstum**

Um die Rolle der 17-OHP-Messungen im Serum versus Speichel zur Therapieüberwachung des AGS bezüglich des Wachstums der Kinder zu evaluieren, teilten wir die Kinder in drei Gruppen ein. Die Einteilung erfolgte bezüglich des Skeletalters (SA) bei 17-OHP Speicheltesteinführung.

I. Gruppe: 17-OHP Speicheltesteingführung mit  $SA \leq 4$  Jahren

II. Gruppe: 17-OHP Speicheltesteingführung mit  $SA > 4 \leq 12$  Jahren

III. Gruppe: 17-OHP Speicheltesteingführung mit  $SA > 12$  Jahren oder ausschließliche Kontrolle mit 17-OHP-Spiegeln im Serum.

Zu der ersten Gruppe gehörten auch sehr kleine Kinder, deren Therapie aufgrund ihres Alters anfänglich noch mit 17-OHP-Werten im Serum kontrolliert wurde ( $N = 8$ ). Zum erstmöglichen Zeitpunkt erfolgte die Therapiekontrolle bei diesen Kindern mit 17-OHP Speichelwerten. LO- und SV-Patienten, die nach dem ersten halben Jahr diagnostiziert wurden, betrachteten wir gesondert. Sie wurden in die Gruppe der „Anderen“ eingeordnet, um den möglichen negativen Einfluss der verspäteten Diagnose auf das Wachstum der Kinder auszuschließen. Die Wachstumsdifferenzen der Kinder in jeweiligen Gruppen wurden getrennt beim Gesamtkollektiv sowie bei gescreenten Kindern auf statistische Signifikanz überprüft.

Des Weiteren erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen dem Alter bei Speicheltesteingführung und den Wachstumsdifferenzen der Kinder.

### **3.5 Statistische Analyse**

Die Statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité. Die erfassten Daten wurden mit dem Computerprogramm SPSS (Version 11) ausgewertet. Es wurden deskriptive Größen wie Mittelwert, Standardabweichung sowie Median verwendet. Korrelationen wurden mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten quantifiziert, wobei wir zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrages des Korrelationskoeffizienten folgende Abstufungen benutzten:

p-Wert bis 0,2: sehr geringe Korrelation

p bis 0,5: geringe Korrelation

p bis 0,7: mittlere Korrelation

p bis 0,9: hohe Korrelation

p über 0,9 sehr hohe Korrelation

War aufgrund von Hinweisen in der Literatur eine bestimmte Richtung der Korrelation zu erwarten, so wurde mit einseitiger Fragestellung geprüft, bei nicht bekannten Zusammenhängen erfolgte die Prüfung mit zweiseitiger Fragestellung.

Zur Beschreibung des Zusammenhanges von Daten wurde die lineare Regression mit der Regressionsgerade ( $y = bx + a$ ) bestimmt. Der Vergleich auf Signifikanz zweier unverbundener Gruppen erfolgte mit dem Mann – Whitney - Test, für mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test vorgenommen. Für verbundene Stichproben kam bei zwei Variablen der Wilcoxon-Test, bei mehreren Variablen der Friedman-Test zum Einsatz. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p$ )  $< 0,05$  galt als Indikator für statistische Signifikanz. Dabei beachteten wir die üblichen Signifikanzschwellen:

$p > 0,05$ : nicht signifikant

$p < 0,05$ : leicht signifikant

$p < 0,01$ : signifikant

$p < 0,001$ : hoch signifikant

Grafiken wurden mit Hilfe von SPSS sowie mit Word erstellt.

## **4. Ergebnisse**

Die Darstellung der Ergebnisse ist in folgende Blöcke aufgeteilt:

- Beschreibung des Patientenkollektivs
- Analyse des Wachstums bei Patienten mit AGS sowie des Einflusses folgender Faktoren:
  1. des Screenings
  2. der Therapie
  3. des BMI
  4. der Therapieüberwachung mittels Speichelkontrollen des 17-OHP

### **4.1 Patientenkollektiv**

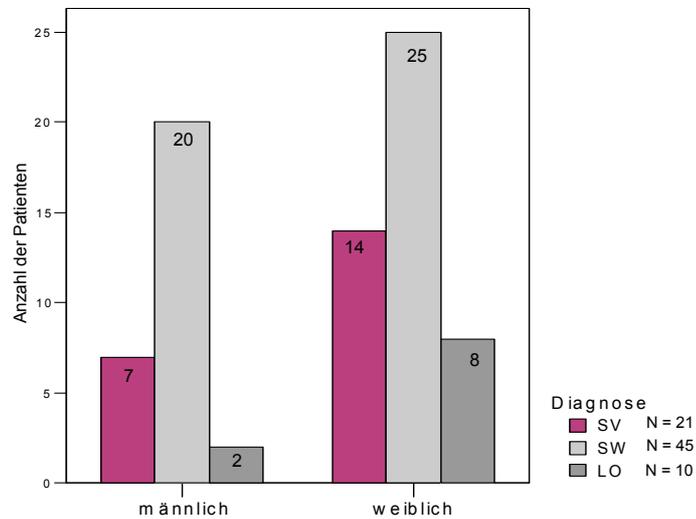
#### **4.1.1 Geschlechts- und AGS-Formenverteilung**

Von 76 retrospektiv analysierten Patienten mit 21-Hydroxylasemangel waren 29 männlich (38,2%) und 47 weiblich (61,8%), dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von 1:1,6.

45 (59,2%) Patienten hatten eine SW-, 21 (27,6%) SV- und 10 (13,2%) LO- Form des AGS.

Die Verteilung unserer Patientenkohorte nach Geschlecht und AGS-Formen ist im Folgenden graphisch zusammengefasst.

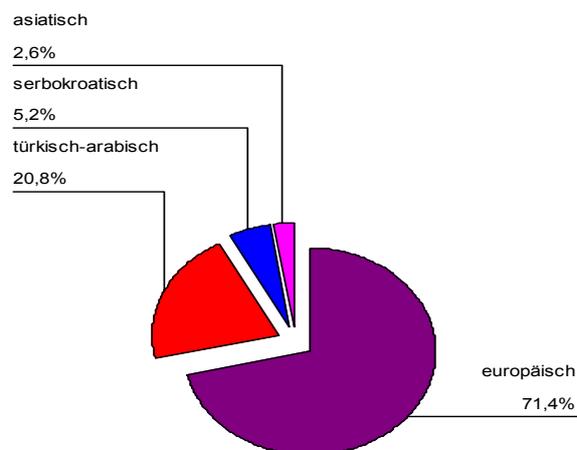
Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach Geschlecht und AGS-Form. Angabe als Anzahl der Patienten



#### 4.1.2 Ethnische Zugehörigkeit

Den Hauptteil der Patienten bildeten deutsche Kinder (europäisch), daneben waren Patienten türkischer, arabischer, serbokroatischer sowie asiatischer Abstammung vertreten.

Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Patienten bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit



### 4.1.3 Chronologisches Alter und Skeletalter

Die Skeletalterbestimmung war bei 58 der 76 Patienten mit AGS vorhanden. Bei den restlichen Patienten handelte es sich um kleine Kinder, bei denen noch keine Skeletalterbestimmung erfolgt war. Da die radiologischen Verlaufsuntersuchungen im Rahmen der endokrinologischen Betreuung nicht immer zeitgleich mit den Vermessungen der Kinder stattfanden, lagen nicht zu allen Vorstellungsterminen äquivalente Skeletalterbestimmungen vor. In der Datenauswertung wurde aus diesem Grund ausschließlich das chronologische Alter mit dem Knochenalter zum Zeitpunkt der letzten Skeletalterbestimmung in Beziehung gebracht. Die Überprüfung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen dem chronologischen Alter und dem Skeletalter für die Gesamtgruppe unserer Patienten ergab im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben einen hochsignifikanten p-Wert von 0,000. Bei der Betrachtung der Signifikanzen für die jeweiligen klinischen Formen des AGS war das Ergebnis in allen drei klinischen Gruppen signifikant (SW:  $p = 0,024$ , SV:  $p = 0,033$ , LO:  $p = 0,008$ ). Analysierte man die Daten für männliche und weibliche Patienten getrennt, so war ersichtlich, dass die Signifikanz bei SV-Form vor allem durch die Jungen, bei LO-Form durch die Mädchen zustande kam.

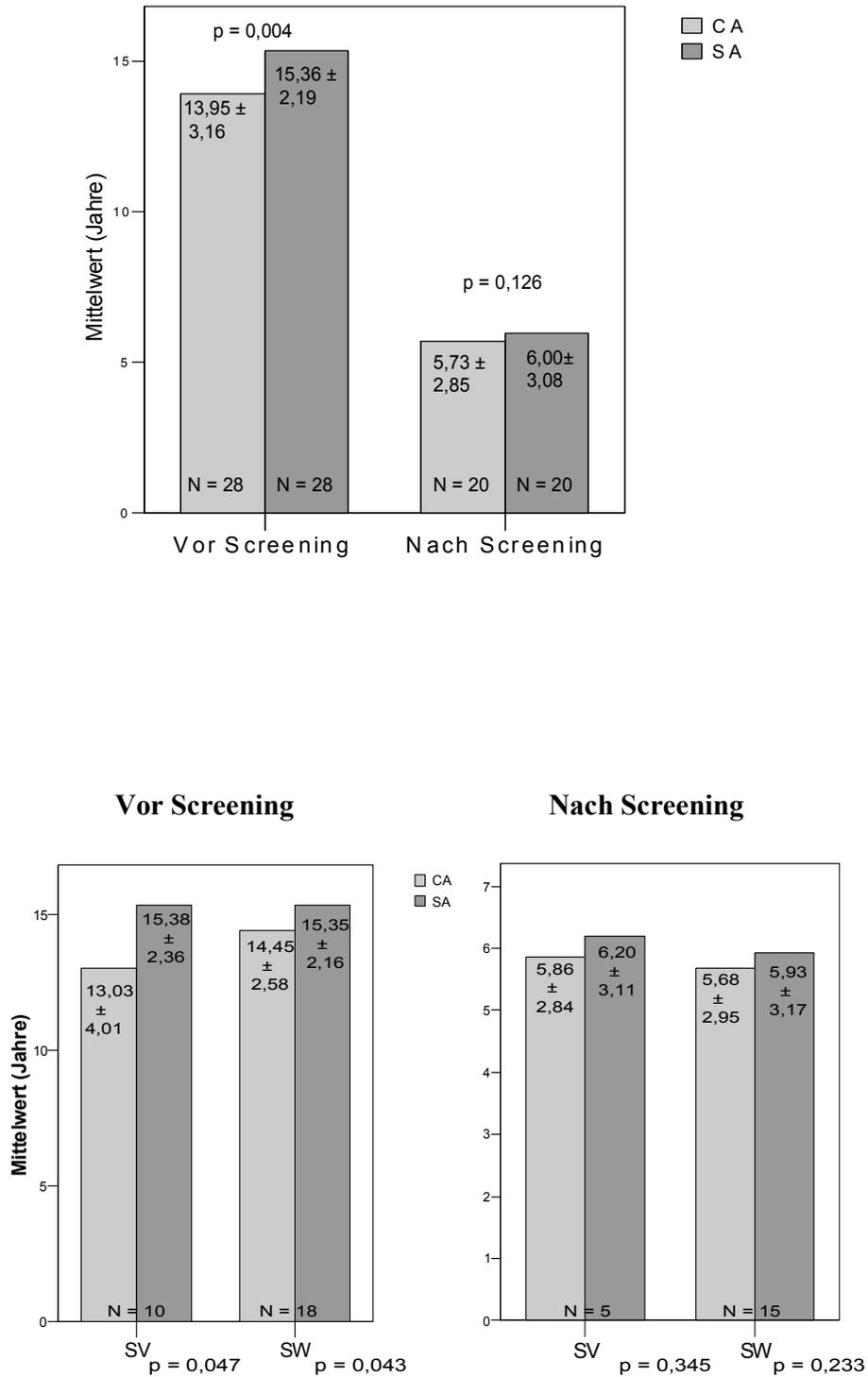
**Tabelle 1: Tabellarische Gegenüberstellung des chronologischen Alters dem Skeletalter. Dargestellt sind Mittelwert, Standardabweichung sowie Ergebnisse der statistischen Analyse**

	<b>Geschlecht</b>	<b>Chronologisches</b>	<b>Skeletalter</b>	<b>p</b>
<b>Gesamt</b> <b>N = 58</b>	<b>M+W</b>	<b>10,73 ± 4,88</b>	<b>11,88 ± 5,16</b>	<b>0,000</b>
	M (N = 22)	11,02 ± 4,70	12,43 ± 5,14	0,004
	W (N = 36)	10,54 ± 5,05	11,55 ± 5,21	0,002
<b>SV</b> <b>N = 15</b>	<b>M+W</b>	<b>10,64 ± 4,99</b>	<b>12,32 ± 5,14</b>	<b>0,033</b>
	M (N = 6)	11,10 ± 4,33	14,50 ± 3,56	0,028
	W (N = 9)	10,34 ± 5,62	10,87 ± 5,69	0,813
<b>SW</b> <b>N = 33</b>	<b>M+W</b>	<b>10,47 ± 5,20</b>	<b>11,07 ± 5,44</b>	<b>0,024</b>
	M (N = 14)	10,85 ± 5,10	11,27 ± 5,61	0,234
	W (N = 19)	10,19 ± 5,38	10,92 ± 5,47	0,059
<b>LO</b> <b>N = 10</b>	<b>M+W</b>	<b>11,71 ± 3,85</b>	<b>13,92 ± 3,84</b>	<b>0,008</b>
	M (N = 2)	12,02 ± 5,40	14,30 ± 5,66	0,180
	W (N = 8)	11,63 ± 3,89	13,83 ± 3,79	0,018

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, N = Anzahl der Patienten,

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Abbildung 5: Chronologisches Alter und Skeletalter zum Zeitpunkt der letzten Skeletalterbestimmung bei Patienten vor- und nach der Einführung des Neugeborenencreenings. CA = Chronologisches Alter, SA = Skeletalter, N = Anzahl der Patienten



## 4.2 Wachstum

### 4.2.1 Erwachsenengröße

Die Erwachsenengrößen, die sich als Endgrößen oder Wachstumsprognosen darstellen ließen, waren bei 76 Patienten (SV = 21, SW = 45, LO = 10) vorhanden. Eine Übersicht über die Zusammensetzung der Erwachsenengröße stellt die folgende Tabelle dar.

**Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Patienten mit erreichten Endgröße sowie Projected und Predicted Height. Angaben als Anzahl der Patienten**

	SV	SW	LO	Gesamt
<b>Endgröße</b>	9	11	4	<b>24</b>
<b>Methode nach Bailey und Pinneau = Predicted Height</b>	4	12	6	<b>22</b>
<b>Projected Height</b>	8	22	0	<b>30</b>
<b>Gesamt</b>	21	45	10	<b>76</b>

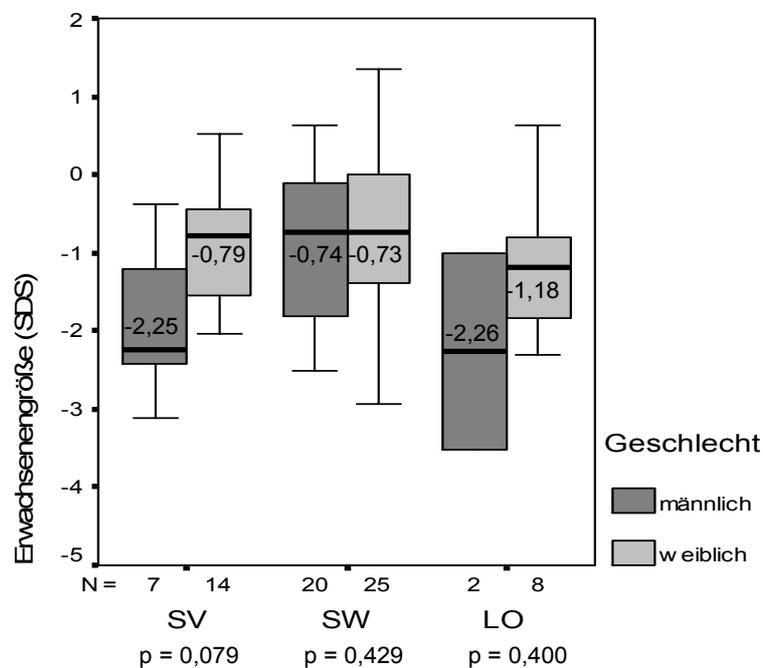
SW = Salt-Wasting, SV = Simple Virilizing, LO = Late Onset

Die Erwachsenengröße betrug durchschnittlich  $-1,06 \pm 1,07$  SDS (Median:  $-0,93$  SDS), bei Patienten ohne Salzverlust  $-1,35 \pm 1,11$  SDS (Jungen:  $-1,86 \pm 0,97$  SDS; Mädchen:  $-1,09 \pm 1,12$  SDS), mit Salzverlust  $-0,86 \pm 1,02$  SDS (Jungen:  $-0,97 \pm 0,94$  SDS; Mädchen:  $-0,77 \pm 1,08$  SDS), Late Onset  $-1,38 \pm 1,10$  SDS (Jungen:  $-2,26 \pm 1,78$  SDS; Mädchen:  $-1,16 \pm 0,91$  SDS). Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Wert zwischen drei Phänotypen bezüglich der Erwachsenengröße (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,144$ ). Auch beim Vergleich der Erwachsenengrößen der Patienten ohne und mit Salzverlust stellten wir keinen signifikanten Unterschied fest (Mann – Whitney – Test,  $p = 0,095$ ).

Darüber hinaus fanden sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in der Erwachsenengröße zwischen den Kindern verschiedener ethnischer Gruppen (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,947$ ). Auch innerhalb der Phänotypen konnten mit Ausnahme der LO-Patienten die ethnischen Unterschiede in der Erwachsenengröße statistisch nicht bestätigt werden (SV:  $p = 0,056$ , SW:  $p = 0,690$ ). Die

Patienten mit LO-AGS waren europäischer und türkisch-arabischer Abstammung. Zwischen diesen beiden Gruppen fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (LO:  $p = 0,016$ ). Bei anderen klinischen Formen war die Anzahl der Patienten türkisch-arabischer, serbokroatischer sowie asiatischer Abstammung sehr gering, so dass hier keine statistische Analyse zwischen jeweils zwei ethnischen Zugehörigkeiten erfolgen konnte. Die nachfolgende Graphik stellt die Erwachsenengrößen der Patienten in Abhängigkeit vom Phänotyp und Geschlecht dar.

**Abbildung 6: Graphische Darstellung der Erwachsenengröße in SDS abhängig von den klinischen Formen und dem Geschlecht. Angezeigt sind Median  $\pm$  1 SD, Maximal- und Minimalwert**



Wie aus der Graphik zu erkennen ist, liegen die Jungen mit Ihren Erwachsenengrößen mit Ausnahme derjenigen mit dem Salzverlust-AGS, deutlich unterhalb der Erwachsenengrößen der Mädchen. Diesbezüglich ließen sich jedoch innerhalb jedes der drei Phänotypen keine geschlechtsspezifischen Differenzen errechnen (Mann-Whitney-Test, SV:  $p = 0,079$ , SW:  $p = 0,429$ , LO:  $p = 0,400$ ). Die Unterschiede zwischen den Erwachsenengrößen bei drei Krankheitsformen wurden getrennt für männliche und weibliche Patienten überprüft. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede (Kruskal- Wallis- Test, Jungen:  $p = 0,068$ , Mädchen:  $p = 0,403$ ).

### **4.2.2 Elternzielgröße (EZG)**

Die Berechnung der Elternzielgröße erfolgt nach der im Methodenteil 3.3.3 erläuterten Formel, deren Anwendung die Kenntnis der Körpergrößen der Eltern erfordert.

Die Körpergröße der Väter (N = 72) betrug durchschnittlich  $176,61 \pm 8,37$  cm bzw.  $-0,56 \pm 1,27$  SDS. Die Mütter (N = 73) hatten eine Körpergröße im Schnitt von  $164,72 \pm 7,02$  cm bzw.  $-0,47 \pm 1,05$  SDS. Der statistische Vergleich der Elterngrößen aufgeteilt nach Phänotypen zeigte sowohl bei den Müttern wie auch bei den Vätern keine Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test, Mütter:  $p = 0,827$ , Väter:  $p = 0,327$ ).

Die Elternzielgröße war bei 72 Patienten verfügbar. Bei 4 Patienten konnte aufgrund nicht dokumentierter Elterngrößen die EZG nicht errechnet werden. 24 von 72 Patienten (33,3%) waren mit ihrer EZG oberhalb der nullten Standardabweichung (SV: 3; SW: 18; LO: 3), 25 Patienten (34,7%) lagen mit ihrer EZG unterhalb der ersten (SV: 10; SW: 13, LO:2), 5 Patienten (6,94%) unterhalb der zweiten Standardabweichung (SV: 0; SW: 4; LO: 1). 18 von 72 Patienten (25%) waren mit ihren EZG zwischen der ersten und zweiten Standardabweichung. Die EZG der 72 Patienten variierte zwischen  $-2,90$  und  $+ 1,80$  SDS und betrug durchschnittlich  $-0,54 \pm 0,94$  SDS, was den Werten der Normalbevölkerung entspricht.

Die EZG erreichte bei Patienten mit SV im Durchschnitt den niedrigsten Wert (SV:  $-0,72 \pm 0,64$  SDS versus SW:  $-0,43 \pm 1,01$  SDS und LO:  $-0,68 \pm 1,14$  SDS). Der Vergleich der EZG zwischen den Phänotypen ergab kein signifikantes Ergebnis (Kruskal- Wallis- Test,  $p = 0,561$ ). Des Weiteren zeigte die Statistik keine geschlechtlichen Differenzen innerhalb jedes Phänotyps (Mann-Whitney-Test, SV:  $p = 0,498$ ; SW:  $p = 0,409$ ; LO:  $p = 0,37$ ).

Jungen lagen mit ihren Elternzielgrößen bei allen Phänotypen unter den Elternzielgrößen von Mädchen, jedoch erreichten diese Differenzen keine statistische Signifikanz (Kruskal- Wallis- Test, Jungen:  $p = 0,290$ , Mädchen:  $p = 0,605$ ). In der folgenden Tabelle werden die Elternzielgrößen in verschiedenen Phänotypen sowie nach Geschlecht aufgeteilt veranschaulicht.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenstellung der Patienten mit bekannter Elternzielgröße

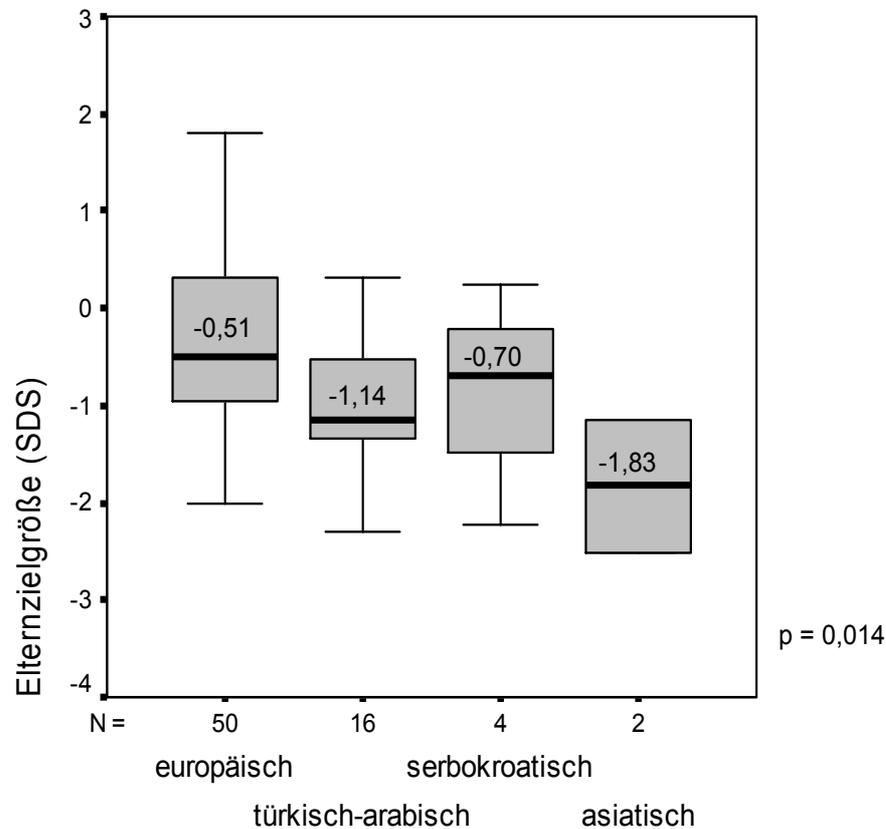
Phänotyp	Gesamt N = 72		SV N = 19		SW N = 44		LO N = 9	
	Mittelwert ± SD (SDS/cm)	-0,54 ± 0,94/ 169,39 ± 8,24		-0,72 ± 0,64/ 167,76 ± 7,28		-0,43 ± 1,01/ 170,75 ± 8,47		-0,68 ± 1,14/ 166,16 ± 8,36
Median SDS /cm	-0,64/170,25		-0,73/165,15		-0,57/172,00		-0,81/169,00	
Geschlecht	M	W	M	W	M	W	M	W
	N= 29	N = 43	N = 7	N=12	N =20	N =24	N = 2	N = 7
Mittelwert ± SD (SDS)	-0,68 ± 0,81	-0,44 ±1,02	-0,79 ± 0,58	-0,68 ± 0,70	-0,60 ± 0,91	-0,29 ± 1,09	-1,14 ± 0,00	-0,55 ±1,28
Mittelwert ± SD (cm)	175,95± 5,23	164,96± 6,84	175,29± 3,75	163,37± 4,68	176,48± 5,88	165,98± 7,30	173,00± 0,00	164,20± 8,56
Median SDS/ cm	-0,83/ 175,00	-0,51/ 164,50	-0,98/ 174,00	-0,62/ 163,75	-0,75/ 175,50	-0,29/ 166,00	-1,14/ 173,00	-0,43/ 165,00

M = Männlich, W = Weiblich, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset,  
SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Patienten

Die EZG zeigte in verschiedenen ethnischen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,014$ ). Betrachtete man die EZG zwischen jeweils zwei ethnischen Zugehörigkeiten, so ergab sich im Mann-Whitney-Test ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der EZG zwischen den Gruppen I (europäisch) und II (türkisch-arabisch) ( $p = 0,008$ ) und I (europäisch) und IV (asiatisch) ( $p = 0,024$ ), jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen II (türkisch-arabisch) und III (serbokroatisch) ( $p = 0,617$ ), I (europäisch) und III (serbokroatisch) ( $p = 0,453$ ), II (türkisch-arabisch) und IV (asiatisch) ( $p = 0,392$ ) sowie III (serbokroatisch) und IV (asiatisch) ( $p = 0,267$ ).

Folgende Boxplot-Graphik veranschaulicht die Verteilung der EZG in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit.

Abbildung 7: Darstellung der Elterzielgröße in verschiedenen ethnischen Gruppen unseres Patientenkollektivs. Dargestellt sind der Median  $\pm$  1SD sowie Maximal- und Minimalwert



#### **4.2.3 Zusammenhang zwischen Erwachsenengröße und Elterzielgröße**

Da nur 24 Patienten die Endgröße erreichten, verglichen wir zum Zweck der Wachstumsbeurteilung der übrigen Kinder die Erwachsenengröße (ErG), die sich als Endgröße oder Wachstumsprognose darstellen ließ mit der Elterzielgröße (EZG). Bei 72 Patienten waren diese beiden Parameter vorhanden. Die Erwachsenengröße lag bei durchschnittlich  $-1,02 \pm 1,06$  SDS, während die mittlere EZG  $-0,54 \pm 0,94$  SDS betrug. Im Wilcoxon-Test war die Erwachsenengröße von der EZG signifikant unterschiedlich ( $p = 0,002$ ).

In der folgenden Tabelle ist der Vergleich der Erwachsenengröße mit der EZG unter Berücksichtigung der klinischen AGS-Formen dargestellt. Man erkennt, dass die Erwachsenengrößen bei Patienten mit verschiedenen Phänotypen jeweils unterhalb der EZG liegen.

Die statistische Analyse ergab bei Patienten mit Salzverlust im Gegensatz zu Patienten mit der einfach virilisierenden und Late Onset AGS-Form signifikante Unterschiede zwischen den beiden Parametern (Wilcoxon- Test SV:  $p = 0,064$ , SW:  $p = 0,047$ , LO:  $p = 0,086$ ).

**Tabelle 4: Vergleich der Erwachsenengröße und der Elternzielgröße von 72 Patienten. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm**

	ErG $\pm$ SD (SDS)	ErG $\pm$ SD (cm)	EZG $\pm$ SD(SDS)	EZG $\pm$ SD (cm)
<b>Gesamt N = 72</b> <b>p = 0,002</b>	<b>-1,02 <math>\pm</math> 1,06</b>	<b>166,17 <math>\pm</math> 8,40</b>	<b>-0,54 <math>\pm</math> 0,94</b>	<b>169,39 <math>\pm</math> 8,24</b>
<b>SV N = 19</b> <b>p = 0,064</b>	-1,29 $\pm$ 1,15	164,00 $\pm$ 7,84	-0,72 $\pm$ 0,64	167,76 $\pm$ 7,28
<b>SW N = 44</b> <b>p = 0,047</b>	-0,81 $\pm$ 0,98	168,14 $\pm$ 8,31	-0,43 $\pm$ 1,01	170,75 $\pm$ 8,47
<b>LO N = 9</b> <b>p = 0,086</b>	-1,44 $\pm$ 1,15	161,14 $\pm$ 7,46	-0,68 $\pm$ 1,14	166,16 $\pm$ 8,36

EZG = Elternzielgröße, ErG = Erwachsenengröße, SD = Standardabweichung, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, N = Anzahl der Patienten, SDS = Standard Deviation Score, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Beim geschlechtsspezifischen Vergleich innerhalb der klinischen Formen war im Wilcoxon-Test die Erwachsenengröße der Jungen mit SV sowie der Mädchen mit SW signifikant niedriger als die Elternzielgröße.

Zusammenfassend war die Erwachsenengröße der SW-Patienten bezogen auf die Elternzielgröße im statistischen Vergleich zu Kindern mit anderen klinischen Formen am schlechtesten. In dieser Gruppe waren vor allem Mädchen signifikant kleiner als die genetisch determinierte Körpergröße (EZG). Das gleiche Ergebnis zeigten SV-Jungen, obwohl die Gesamtgruppe der SV-Patienten in ihrer Erwachsenengröße keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Elternzielgröße aufwies.

**Tabelle 5: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Erwachsenengröße und der Elternzielgröße in verschiedenen klinischen Formen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm**

SV	ErG ± SD (SDS/cm)	EZG ± SD(SDS/cm)
M N = 7	-1,86 ± 0,97 (168,34 ± 6,29)	-0,79 ± 0,58 (175,29 ± 3,75)
W N = 12	-0,96 ± 1,16 (161,47 ± 7,75)	-0,68 ± 0,70 (163,37 ± 4,68)

SW	ErG ± SD (SDS/cm)	EZG ± SD(SDS/cm)
M N = 20	-0,97 ± 0,94 (173,90 ± 6,13)	-0,60 ± 0,91 (176,48 ± 5,88)
W N = 24	-0,68 ± 1,00 (163,35 ± 6,73)	-0,29 ± 1,09 (165,98 ± 7,30)

LO	ErG ± SD (SDS/cm)	EZG ± SD(SDS/cm)
M N = 2	-2,26 ± 1,78 (165,70 ± 11,60)	-1,14 ± 0,00 (173 ± 0,00)
W N = 7	-1,20 ± 0,98 (159,84 ± 6,55)	-0,55 ± 1,28 (164,2 ± 8,56)

EZG = Elternzielgröße, ErG = Erwachsenengröße, SD = Standardabweichung, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, N = Anzahl der Patienten, M = Männlich, W = Weiblich

#### **4.2.4 Endgröße**

Von den 76 Patienten erreichten 24 ihre Endgröße. Wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist, liegen die Endgrößen unserer AGS-Patienten verglichen mit den Referenzwerten deutlich unterhalb der mittleren Endgröße der Normalbevölkerung, jedoch innerhalb des durch  $\pm 2$  Standardabweichungen festgelegten Normalbereiches. Kinder mit SV erreichten im Vergleich zu denen mit anderen klinischen Gruppen die niedrigste Endgröße. 9 von 24 Kindern (37,5%) waren innerhalb der ersten Standardabweichung und damit normalwüchsig (SV: 3; SW: 4; LO: 2), 8 von 24 (33,3%) lagen mit ihrer Endgröße unterhalb der ersten Standardabweichung (SV: 2; SW: 5; LO: 1), während 7 von 24 (29,2%) eine Endgröße unterhalb der zweiten Standardabweichung aufwiesen und damit als kleinwüchsig zu bezeichnen waren (SV: 4; SW: 2; LO: 1).

Tabelle 6: Tabellarische Zusammenstellung der Endgrößen der Patienten, die ausgewachsen waren

	Gesamt		SV		SW		LO	
<b>Mittelwert ± SD (SDS/cm)</b>	<b>-1,44 ± 1,17/ 163,09 ± 9,16</b>		<b>-1,88 ± 1,07/ 161,02 ± 10,74</b>		<b>-1,01 ± 1,15/ 165,78 ± 9,15</b>		<b>-1,63 ± 1,29/ 160,33 ± 2,60</b>	
<b>Median SDS /cm</b>	<b>-1,50/162,65</b>		<b>-1,76/162,30</b>		<b>- 1,09/164,20</b>		<b>-1,13/160,40</b>	
<b>Geschlecht</b>	<b>M</b> N=9	<b>W</b> N=15	<b>M</b> N= 4	<b>W</b> N=5	<b>M</b> N= 4	<b>W</b> N= 7	<b>M</b> N= 1	<b>W</b> N= 3
<b>Mittelwert ± SD (SDS)</b>	<b>-1,68± 1,13</b>	<b>-1,29± 1,20</b>	<b>-1,66± 0,98</b>	<b>-2,05± 1,22</b>	<b>-1,24± 1,04</b>	<b>-0,88± 1,27</b>	<b>-3,52</b>	<b>-0,99± 0,33</b>
<b>Mittelwert ± SD (cm)</b>	169,49 ±7,36	159,25 ±8,04	169,63 ±6,37	154,14 ±8,18	172,35 ±6,72	162,03 ±8,47	157,50	161,27 ±2,19
<b>Median SDS /cm</b>	<b>-1,62/ 169,9</b>	<b>-1,36/ 158,80</b>	<b>-1,85/ 168,40</b>	<b>-1,76/ 156,10</b>	<b>-1,17/ 172,85</b>	<b>-1,09/ 160,60</b>	<b>-3,52/ 157,50</b>	<b>-0,89/ 162,00</b>

M = Männlich, W = Weiblich, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset,

SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Patienten

Bezüglich der Endgröße zwischen den AGS-Formen wurde im Kruskal-Wallis-Test jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,297$ ). Weiterhin ergab die Statistik keine geschlechtlichen Differenzen innerhalb der jeweiligen AGS-Form (Mann-Whitney-Test, SV:  $p = 0,905$ , SW:  $p = 0,648$ , LO:  $p = 0,500$ ) sowie innerhalb eines Geschlechtes zwischen den AGS-Formen (Kruskal - Wallis- Test, Jungen:  $p = 0,264$ , Mädchen:  $p = 0,221$ ).

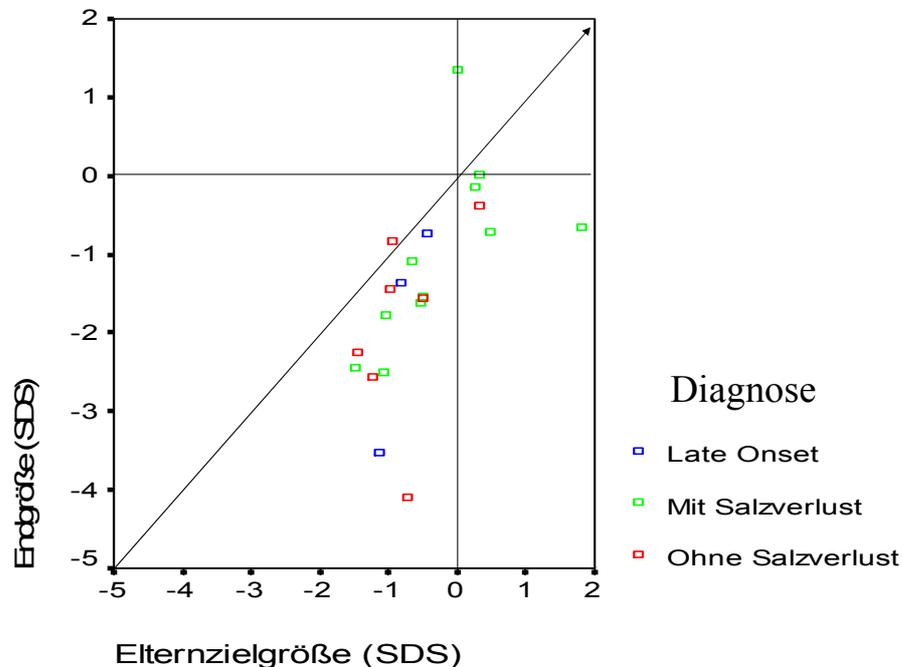
Zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen gab es hinsichtlich der Endgröße keine signifikanten statistischen Differenzen (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,578$ ). Auch innerhalb einer AGS-Form war die Endgröße der Kinder verschiedener ethnischer Zugehörigkeit nicht signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test, SV:  $p = 0,254$ , SW:  $p = 0,480$ , LO:  $p = 0,180$ ).

#### **4.2.5 Zusammenhang zwischen Elternzielgröße und Endgröße**

Um das Wachstum der Kinder zu beurteilen, verglichen wir deren tatsächlich erreichte Endgröße mit der EZG, die als Maß für die Zielgröße der Patienten gilt. Bei 21 der 24 ausgewachsenen Patienten war die Berechnung der EZG möglich. Die folgende Darstellung beschreibt die Beziehung zwischen diesen beiden Größen.

Abbildung 8: Graphische Darstellung der Endgröße und der EZG von 21 Patienten.

Die Diagonale repräsentiert die Übereinstimmung der EZG mit der Endgröße ( $\Delta \text{SDS} = 0$ )



Mit Ausnahme von einzelnen Patienten liegen die meisten Werte überwiegend unterhalb der Diagonale, im negativen SDS-Bereich. Zwei Patienten (SV, SW) liegen mit ihren Endgrößen oberhalb der genetischen Erwartung. In der linearen Regressionsanalyse errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,614$ , der einen starken Zusammenhang zwischen Endgrößen und Zielgrößen beschreibt. Eine funktionale Abhängigkeit beschreibt die folgende Regressionsgleichung:  $\text{Endgröße} = -0,950 + 0,960 \cdot \text{Elternzielgröße}$ . In der folgenden Darstellung sind die Endgrößen sowie Elternzielgrößen von 21 Patienten wiedergegeben, die das Wachstum abgeschlossen haben. 11 von 21 Patienten (52,4 %) lagen mit ihrer Endgröße im anerkannten Toleranzbereich um die EZG (SV: 4 (57,1%); SW: 5 (45,5%); LO: 2 (66,7%)). Im Wilcoxon-Test wurden die Daten darauf getestet, ob sich die Endgrößen von den Elternzielgrößen signifikant unterscheiden. Mit einem p-Wert von 0,001 errechnete sich hierbei ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Größen. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die Endgrößen der Kinder unterhalb der genetisch determinierten Größe liegen.

**Tabelle 7: Tabellarische Gegenüberstellung der erreichten Endgröße zur Elternzielgröße von 21 Patienten.**  
Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm

	Endgröße ± SD (SDS)	Endgröße ± SD (cm)	EZG ± SD (SDS)	EZG ± SD (cm)
<b>Gesamt</b> N = 21 p = 0,001	-1,42 ± 1,23	163,89 ± 9,46	-0,49 ± 0,79	170,02 ± 7,78
<b>SV</b> N = 7 p = 0,028	-1,87 ± 1,24	162,69 ± 11,79	-0,79 ± 0,58	169,86 ± 7,43
<b>SW</b> N = 11 p = 0,033	-1,01 ± 1,15	165,78 ± 9,15	-0,22 ± 0,92	171,00 ± 8,82
<b>LO</b> N = 3 p = 0,109	-1,87 ± 1,46	159,77 ± 2,87	-0,79 ± 0,36	166,83 ± 5,48

EZG = Elternzielgröße, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset,  
N = Anzahl der Patienten, SD = Standardabweichung, SDS = Standard Deviation Score,  
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Anhand der Tabelle ist zu erkennen, dass die erreichte Endgröße in allen Phänotypen unterhalb der genetischen Zielgröße (EZG) liegt. Die Endgröße aller 21 Patienten war durchschnittlich um 0,93 SDS kleiner als die EZG. Diese Differenz betrug bei SV- und LO-Patienten 1,08 SDS, bei SW-Patienten 0,79 SDS.

Die statistische Analyse zeigte bei SV und SW einen signifikanten Unterschied zwischen der EZG und der Endgröße (Wilcoxon – Test, SV: p = 0,028, SW: p = 0,033). Anders verhielt es sich bei LO-Patienten, bei denen keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Größen feststellbar war (Wilcoxon- Test, LO: p = 0,109). Die Stichprobe von LO Patienten ist allerdings zu klein, um die tatsächliche Signifikanz zu beurteilen.

#### **4.2.6 Wachstumsdifferenz**

Bei 72 Kindern war die Wachstumsdifferenz berechenbar, die ein Maß für einen Größengewinn bzw. Größenverlust bezogen auf die genetisch determinierte Körpergröße (EZG) darstellt. Von 72 Patienten erreichten 21 ihre Endgröße. Bei diesen ausgewachsenen 21 Patienten betrug die mittlere Wachstumsdifferenz  $-0,93 \pm 0,98$  mit einem Median von  $-0,8$  SDS. SV-Patienten zeigten eine Wachstumsdifferenz von  $-1,08 \pm 1,12$  SDS (Median:  $-0,80$ ), SW-Patienten von  $-0,79 \pm 0,93$  (Median:  $-0,97$ ) sowie LO-Patienten von  $-1,07 \pm 1,14$  SDS (Median:  $-0,55$ ). Jungen waren mit einer durchschnittlichen Wachstumsdifferenz von  $-1,09 \pm 0,61$  und einem Median von -

1,10 SDS weiter von der genetisch determinierten Körpergröße entfernt als Mädchen mit einer durchschnittlichen Wachstumsdifferenz von  $-0,81 \pm 1,19$  SDS, Median  $-0,65$  SDS. Die statistische Berechnung zeigt im Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney-Test keine bedeutsamen Signifikanzen hinsichtlich der Wachstumsdifferenz zwischen den klinischen Formen ( $p = 0,876$ ) sowie zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,219$ ).

Die mittlere Wachstumsdifferenz aller 72 Patienten lag bei  $-0,48 \pm 1,10$  SDS (Median:  $-0,47$ ). Auch hier zeigten sich zwischen den klinischen Formen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wachstumsdifferenz ( $p = 0,673$ ).

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen anhand der unten dargestellten Tabelle und mit Hilfe der statistischen Analyse machen:

- die Wachstumsdifferenz in allen Phänotypen liegt innerhalb der ersten negativen Standardabweichung
- die Wachstumsdifferenz erreichte bei Kindern mit Late Onset AGS den niedrigsten Wert, gefolgt von Patienten mit einfacher Virilisierung (SV)
- das Größendefizit der Late Onset Patienten ist im Vergleich zur genetischen Zielgröße, der EZG, ist im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant unterschiedlich zu dem von SV- und SW-Patienten
- Analog zu den Ergebnissen bezüglich der Erwachsenengrößen liegen die SV- und LO-Jungen mit ihren Wachstumsdifferenzen unterhalb der Werte der Mädchen, jedoch konnte dieses Ergebnis statistisch nicht bestätigt werden
- Beim Vergleich der Wachstumsdifferenz zwischen den Phänotypen innerhalb eines Geschlechts ließen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse bestimmen (Kruskal-Wallis-Test, männliche Patienten:  $p = 0,380$ , weibliche Patienten:  $p = 0,517$ ).

Zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen gab es hinsichtlich der Wachstumsdifferenzen wie auch der End- und Erwachsenengrößen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,222$ ), obwohl sich die EZG signifikant unterschieden.

Nach Phänotypen aufgetrennt, erwiesen sich die Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen bezüglich der Wachstumsdifferenz als statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test, SV:  $p = 0,135$ , SW:  $p = 0,236$ , LO:  $p = 0,806$ ).

**Tabelle 8: Tabellarische Zusammenstellung aller Patienten mit Wachstumsdifferenz. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm**

	Gesamt N = 72		SV N = 19		SW N = 44		LO N = 9	
<b>Mittelwert ± SD (SDS/cm)</b>	<b>-0,48 ± 1,10</b> -3,21 ± 7,31		<b>-0,57 ± 1,16/</b> -3,76 ± 7,71		<b>-0,38 ± 1,09/</b> -2,61 ± 7,20		<b>-0,75 ± 1,13/</b> -5,02 ± 7,45	
	p = 0,673							
<b>Geschlecht</b>	<b>M</b> N= 29	<b>W</b> N = 43	<b>M</b> N = 7	<b>W</b> N = 12	<b>M</b> N = 20	<b>W</b> N = 24	<b>M</b> N = 2	<b>W</b> N = 7
<b>Mittelwert ± SD (SDS)</b>	<b>-0,59</b> ± 1,19	<b>-0,40</b> ± 1,05	<b>-1,07</b> ± 0,85	<b>-0,28</b> ± 1,25	<b>-0,37</b> ± 1,24	<b>-0,39</b> ± 0,97	<b>-1,12</b> ± 1,78	<b>-0,65</b> ± 1,05
	p = 0,068		p = 1,000		p = 0,889			
<b>Mittelwert ± SD (cm)</b>	-3,96± 7,82	-2,71± 7,00	-6,95± 5,52	-1,89± 8,39	-2,58± 8,17	-2,64± 6,47	-7,3± 11,60	-4,37± 7,03

M = Männlich, W = Weiblich, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset,  
SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Patienten, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die folgende Tabelle fasst die Daten der Elternziel-, End-, Erwachsenengrößen sowie der Wachstumsdifferenzen zusammen.

**Tabelle 9: Tabellarische Zusammenstellung der Elternziel-, End-, Erwachsenengrößen und Wachstumsdifferenzen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS**

	Gesamt	SV	SW	LO
<b>EZG</b>	<b>-0,54 ± 0,94 (72)</b>	<b>-0,72 ± 0,64 (19)</b>	<b>-0,43 ± 1,01 (44)</b>	<b>-0,68 ± 1,14 (19)</b>
<b>ErG</b>	<b>-1,06 ± 1,07 (76)</b>	<b>-1,35 ± 1,11 (21)</b>	<b>-0,86 ± 1,02 (45)</b>	<b>-1,38 ± 1,10 (10)</b>
<b>Endgröße</b>	<b>-1,44 ± 1,17 (24)</b>	<b>-1,88 ± 1,07 (9)</b>	<b>-1,01 ± 1,15 (11)</b>	<b>-1,63 ± 1,29 (4)</b>
<b>WD</b>	<b>-0,48 ± 1,10 (72)</b>	<b>-0,57 ± 1,16 (19)</b>	<b>-0,38 ± 1,09 (44)</b>	<b>-0,75 ± 1,13 (9)</b>

EZG = Elternzielgröße, ErG = Erwachsenengröße, WD = Wachstumsdifferenz, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, () = Anzahl der Patienten

## **4.3 Bedeutung des Screenings**

### **4.3.1 Geschlechtsverteilung**

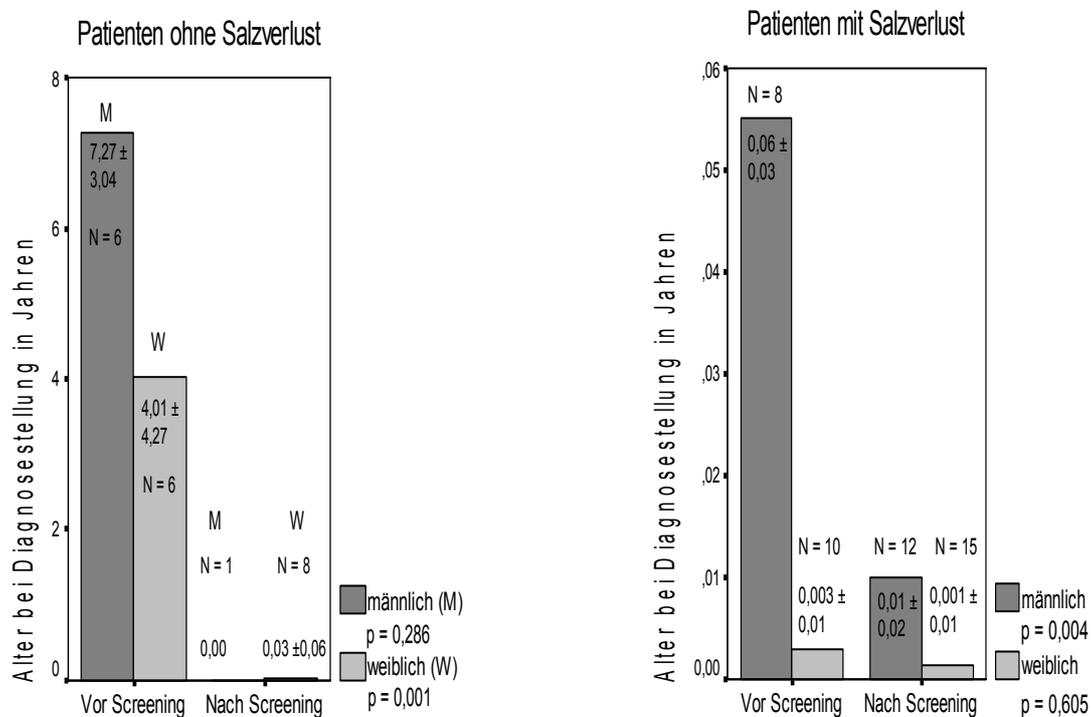
Durch das Neugeborenencreening auf AGS werden die betroffenen, äußerlich unauffälligen Jungen gleichermaßen wie Mädchen rechtzeitig diagnostiziert. Durch diese präventive Maßnahme erwartet man eine Umverteilung des Geschlechtsverhältnisses im Sinne eines autosomal-rezessiven Erbganges mit der gleichen Anzahl von beiden Geschlechtern.

Wie unter 4.1 dargestellt, wies die Geschlechtsverteilung des untersuchten Gesamtkollektives ein Verhältnis von 1:1,6 (29:47) zu Gunsten der weiblichen Patienten auf. Aufgeteilt nach Screening-Gruppen war in der Gruppe der Patienten vor der Einführung des Screenings ein Geschlechtsverhältnis von 1:1,14 (14:16), in der Gruppe der gescreenten Kinder 1:1,77 (13:23) zu Gunsten der weiblichen Patienten. In unserem selektiven Patientenkollektiv konnte damit keine Geschlechtsangleichung der diagnostizierten Kinder mit AGS festgestellt werden.

### **4.3.2 Alter bei Diagnosestellung**

Das Alter bei der Diagnosestellung variierte bei den Patienten dieser Studienkohorte in Abhängigkeit davon, ob sie vor oder nach der Einführung des AGS-Screenings diagnostiziert wurden sowie vom Geschlecht und klinischer AGS-Form der Kinder. Besonders Patienten mit der einfach virilisierenden AGS-Form wurden vor der Einführung des Screenings (N = 12) mit  $5,64 \pm 3,92$  Jahren im Vergleich zur Diagnosestellung bei den gescreenten Kindern (N= 9) mit  $0,02 \pm 0,05$  Jahren spät diagnostiziert. Im Vergleich zu Kindern mit SW-AGS, die vor der Einführung des Screenings (N = 18) mit  $0,03 \pm 0,03$  Jahren sowie in der Zeit der Screening-Ära (N = 27) mit  $0,01 \pm 0,01$  Jahren diagnostiziert wurden, unterscheidet sich bei Patienten mit SV-AGS das Alter bei Diagnosestellung vor versus nach dem Screening hoch signifikant (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,000$ ). Das bedeutet, dass Patienten mit SV-AGS durch das Screening deutlich früher diagnostiziert und damit behandelt werden können. Bei Patienten mit SW-AGS werden zwar durch das Screening durchschnittlich früher entdeckt, jedoch erwies sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,161$ ). Die folgende Abbildung veranschaulicht dieses Ergebnis.

Abbildung 9: Diagnosezeitpunkt des AGS in beiden Screening – Gruppen in Abhängigkeit von der klinischen AGS-Form und dem Geschlecht. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung sowie Anzahl der Patienten (N)



Aus der Abbildung geht hervor, dass das Alter bei Diagnosestellung besonders bei Jungen nach der Einführung des Screenings in beiden Phänotypen deutlich abnimmt. Dieser Unterschied konnte jedoch nur für Jungen mit Salzverlust statistisch mit einem signifikanten Ergebnis bestätigt werden, da die Patientenzahl der SV Jungen viel zu gering ist ( $N = 1$ ), um statistische Relevanzen zu errechnen (SW-Jungen:  $p = 0,004$ , SV-Jungen:  $p = 0,286$ ). Bei Mädchen mit SV war im Vergleich zu denen mit SW eine statistisch hoch signifikante Differenz bezüglich des Alters bei Diagnosestellung vor und nach dem Screening zu verzeichnen (Mann-Whitney-Test, Mädchen mit SV:  $p = 0,001$ , Mädchen mit SW:  $p = 0,605$ ).

Um die Bedeutung der frühen Diagnose der Patienten mit AGS herausarbeiten zu können, wurde die Wachstumsdifferenz mit dem Alter bei Diagnosestellung korreliert. Eine Analyse der Daten ergab, dass es zwischen den beiden Variablen eine inverse Korrelation bestand (Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r = -0,303$ ,  $p = 0,005$ ), die auf dem Niveau von 0,01 signifikant war. Ähnlich verhielt es sich mit der Erwachsenengröße (Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r = -0,361$ ,  $p =$

0,001). Das bedeutet, dass mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung eine Vergrößerung der Wachstumsdifferenz bzw. Verminderung der Erwachsenengröße festgestellt werden konnte.

Zudem wurden die Kinder nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Grenze zwischen den beiden Gruppen bei drei Lebensmonaten lag. Die vor dem dritten Lebensmonat diagnostizierten Kinder (N = 55) wiesen eine Wachstumsdifferenz von durchschnittlich  $-0,35 \pm 1,12$  SDS/ $-2,38 \pm 7,44$  cm auf und zeigten damit ein um  $0,54$  SDS/ $3,51$  cm besseres Wachstum als Patienten mit der Diagnosestellung nach dem dritten Lebensmonat.

In dieser Gruppe (N = 17) betrug die Wachstumsdifferenz im Schnitt  $-0,89 \pm 0,97$  SDS/ $-5,89 \pm 6,38$  cm. Dieser registrierte Unterschied hat sich jedoch statistisch nicht bestätigt (Mann-Whitney -Test,  $p = 0,062$ ). Betrachtete man dieses Ergebnis nach klinischen Formen getrennt, so zeigte sich, dass SV-Patienten mit der Diagnosestellung vor dem dritten Lebensmonat signifikant geringere Wachstumsdifferenzen aufwiesen, als Patienten mit der späteren Diagnosestellung (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,041$ ). In der ersten Gruppe (N = 11) betrug die Wachstumsdifferenz im Schnitt  $-0,22 \pm 1,29$  SDS/ $-1,49 \pm 8,62$  cm im Vergleich zu  $-1,05 \pm 0,81$  SDS/ $-6,87 \pm 5,25$  cm der zweiten Gruppe (N = 8), wobei sich zwischen diesen beiden Populationen eine Differenz von  $0,83$  SDS/ $5,38$  cm errechnete. Bei anderen klinischen Formen konnte der Test aufgrund leerer Gruppen nicht durchgeführt werden.

Die männlichen Patienten der ersten Gruppe (N = 21) wiesen eine mittlere Wachstumsdifferenz von  $-0,35 \pm 1,21$  SDS/ $-2,45 \pm 7,99$  cm auf und konnten damit ein besseres Wachstum gegenüber den Jungen aus der zweiten Gruppe (N = 8) vorweisen. Hier erreichte die Wachstumsdifferenz durchschnittlich  $-1,22 \pm 0,94$  SDS/ $-7,92 \pm 6,09$  cm. Trotz des großen Unterschiedes von  $0,87$  SDS/ $5,47$  cm in der Wachstumsdifferenz zwischen den beiden Gruppen erreichte dieses Ergebnis im Mann-Whitney-Test mit p-Wert von  $0,093$  keine statistische Signifikanz.

Es ließ sich auch bei Mädchen in der zweiten Gruppe im Vergleich zu der ersten ein tendenziell größeres Wachstumsdefizit errechnen (II Gruppe, N = 9:  $-0,61 \pm 0,96$ / $-4,09 \pm 6,42$  cm versus I Gruppe, N = 34:  $-0,35 \pm 1,08$  SDS/ $-2,35 \pm 7,20$  cm), die statistische Berechnungen zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,369$ ). Zehn LO-Patienten wurden durchschnittlich mit  $7,19 \pm 4,05$  Jahren (Median 7,05 Jahren) diagnostiziert. Bei diesen Patienten konnte keine positive Beziehung zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und der Wachstumsdifferenz festgestellt werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r = -0,133$ ,  $p = 0,732$ ).

### 4.3.3 Wachstum der Kindern vor und nach dem Screening

Von Bedeutung war die Frage nach dem Einfluss des Screenings auf das Wachstum der Kinder mit AGS. In diesem Zusammenhang wurde die Wachstumsdifferenz in beiden Screening-Gruppen betrachtet, da sie das Wachstum der Kinder unter dem Aspekt des genetischen Wachstumspotentials am besten widerspiegelt. Bei dieser Fragestellung wurden 66 Kinder mit SV- und SW-AGS in die Berechnung einbezogen. 10 Patienten mit LO-AGS gingen in diese Analyse nicht ein, da diese AGS-Form durch das Neugeborenencreening nicht detektiert wird. Ein Kind mit SW-AGS schied aufgrund mangelnder Datenlage aus. Bei 27 der insgesamt 30 Patienten der I Gruppe sowie bei allen 36 Patienten der II Gruppe war die Wachstumsdifferenz vorhanden. Die folgende Tabelle fasst die Daten zusammen.

**Tabelle 10 : Charakterisierung der Gruppen vor versus nach der Einführung des Screenings**

Gruppen	Vor Screening (N = 30)				Nach Screening (N = 36)			
	SV (N = 12)		SW (N = 18)		SV (N = 9)		SW (N = 27)	
Phänotyp								
Geschlecht	M	W	M	W	M	W	M	W
Anzahl der Patienten (N)	6	6	8	10	1	8	12	15

M = Männlich, W = Weiblich, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting; N = Anzahl der Patienten

Die Wachstumsdifferenz bei den Patienten, die vor der Einführung des Screenings diagnostiziert wurden, betrug durchschnittlich  $-0,93 \pm 0,98$  SDS/  $-6,15 \pm 6,49$  cm versus  $-0,07 \pm 1,05$  SDS/  $-0,56 \pm 7,06$  cm bei Patienten, die durch das Screening detektiert wurden. Sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei den einzelnen klinischen AGS-Formen wiesen die Patienten in der zweiten Screening-Gruppe eine geringere Wachstumsdifferenz und damit ein besseres Wachstum im Vergleich zu den Kindern aus der ersten Gruppe auf. Dies bestätigten auch die statistischen Tests, wobei ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wachstumsdifferenz zwischen den beiden Screening-Gruppen feststellbar war (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,001$ ). Sowohl bei Kindern mit SV als auch bei denen mit SW erwies sich der Größenverlust nach dem Screening signifikant kleiner als davor (Mann-Whitney-Test, SV:  $p = 0,003$ ; SW:  $p = 0,031$ ). Eine Screening-Untersuchung auf AGS vermag also das Wachstum der Kinder mit AGS positiv zu beeinflussen. Die folgende Tabelle fasst diese Ergebnisse zusammen.

**Tabelle 11: Darstellung der Wachstumsdifferenz der beiden Screening – Gruppen als Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm**

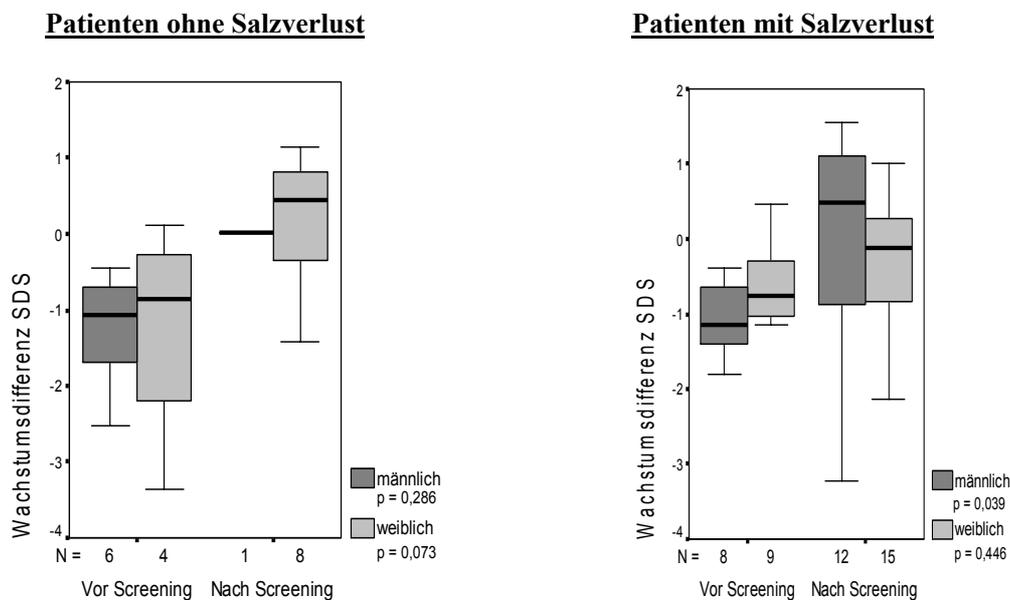
	Vor Screening (I)		Nach Screening (II)	
	WD ± SD (SDS)	WD ± SD (cm)	WD ± SD (SDS)	WD ± SD (cm)
<b>Gesamt</b> N = 63	<b>-0,93 ± 0,98</b> N = 27	<b>-6,15 ± 6,49</b>	<b>-0,07 ± 1,05</b> N = 36	<b>-0,56 ± 7,06</b>
<b>SV</b> N = 19	-1,24 ± 1,04 N = 10	-8,2 ± 6,87	0,18 ± 0,80 N = 9	1,18 ± 5,34
<b>SW</b> N = 44	-0,75 ± 0,93 N = 17	-4,94 ± 6,14	-0,15 ± 1,13 N = 27	-1,14 ± 7,5

WD = Wachstumsdifferenz, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, N = Anzahl der Patienten,  
SDS = Standard Deviation Score, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Ferner wurde festgestellt, dass die Wachstumsdifferenz zwischen den Screening-Gruppen bei Jungen im Unterschied zu Mädchen signifikant unterschiedlich war (Mann-Whitney-Test, Jungen:  $p = 0,007$ , Mädchen:  $p = 0,093$ ). Sie betrug bei Jungen vor der Einführung des Screenings im Schnitt  $-1,07 \pm 0,75$  SDS/ $-6,96 \pm 4,89$  cm, bei Jungen, die durch das Screening diagnostiziert wurden durchschnittlich  $0,02 \pm 1,31$  SDS/ $-0,21 \pm 8,82$  cm. Analog dazu betrug die Wachstumsdifferenz bei Mädchen vor dem Screening im Schnitt  $-0,79 \pm 1,19$  SDS/ $-5,27 \pm 7,98$  cm, nach dem Screening durchschnittlich  $-0,11 \pm 0,90$  SDS/ $-0,76 \pm 6,06$  cm.

Betrachtet man dieses Ergebnis für jede klinische Form getrennt, so zeigt sich, dass die Signifikanz zwischen den Wachstumsdifferenzen bei Jungen vor versus nach Screening zum größten Teil durch die Patienten mit Salzverlust verursacht ist. Der Mann-Whitney-Test errechnete bei Jungen mit SW-AGS einen p-Wert von 0,039 im Vergleich zu einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis mit  $p = 0,286$  bei männlichen SV-Patienten und verdeutlicht somit die besondere Bedeutung der Screeninguntersuchung bei diesem Patientenkollektiv. Jedoch war die Zahl der Jungen mit SV -AGS in der II Screening-Gruppe mit einem Patienten viel zu gering, um statistische Aussagen treffen zu können. Folgendes Balkendiagramm stellt diese Ergebnisse dar.

**Abbildung 10: Einfluss des Screenings auf die Wachstumsdifferenz in Abhängigkeit vom Geschlecht und von den klinischen Formen. Dargestellt sind Median  $\pm$  1 SD, Maximal- und Minimalwert**



#### **4.3.4 Einfluss der Methodik auf die Ergebnisse**

In diesem Kontext ist es wichtig zu betrachten, mit welcher Methode die Erwachsenengrößen und damit die Wachstumsdifferenzen in beiden Gruppen bestimmt wurden. Mögliche Einflüsse der Methodik auf das Ergebnis der Untersuchungen und damit Fehlschlüsse bei den Interpretationen sollen an dieser Stelle minimiert werden.

Die Erwachsenengrößen der meisten Patienten mit der Diagnose eines AGS durch das Screening wurden als Projected Height bestimmt (N = 30). Bei 6 von 36 Kindern kam die Methode nach Bailey und Pinneau zur Anwendung. Im Vergleich dazu, erreichten die meisten Patienten (N = 20) aus der ersten Screening-Gruppe die Endgröße, die restlichen 10 Erwachsenengrößen wurden mit der Methode nach Bailey und Pinneau errechnet. Aufgrund der nicht dokumentierten Elternzielgrößen konnten nur bei 63 der 66 Patienten die Wachstumsdifferenz errechnet werden. Es folgt eine tabellarische Zusammenstellung der Wachstumsdifferenzen der Patienten aus den beiden Screening-Gruppen sowie Methoden, mit denen die Wachstumsdifferenz bestimmt wurde.

**Tabelle 12: Zusammenfassung der Methoden zur Bestimmung der Erwachsenengröße bzw. der Wachstumsdifferenz in Screening-Gruppen. Die Daten zeigen die mittlere Wachstumsdifferenz  $\pm$  Standardabweichung**

Methoden \ Gruppen	Vor Screening (I) N = 27	Nach Screening (II) N = 36
Endgröße	-0,90 $\pm$ 0,98 (N = 18)	N = 0
Predicted Height	-1,00 $\pm$ 1,03 (N = 9)	0,07 $\pm$ 1,38 (N = 6)
Projected Height	N = 0	-0,09 $\pm$ 1,00 (N = 30)

N = Anzahl der Patienten, Predicted Height = Methode nach Bailey und Pinneau, Projected Height = Wachstumsperzentile-Methode

Beim Vergleich der Wachstumsdifferenzen der Kinder aus der Screening-Gruppe I, die mit erreichter Endgröße sowie Predicted Height errechnet wurden, konnte im Mann-Whitney-Test kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,527$ ). Im Weiteren unterschied sich bei gescreenten Kindern die Wachstumsdifferenz, die mittels Predicted Height errechnet wurde, nicht signifikant von der durch Projected Height zustande gekommenen mittleren Wachstumsdifferenz ( $p=0,548$ ). Zusammenfassend bedeutet dies, dass innerhalb der Screening-Gruppen die durch jeweils zwei unterschiedliche Methoden bestimmten Wachstumsdifferenzen keinen signifikanten Unterschied aufwiesen.

Bei der größeren Anzahl der gescreenten Kinder wurde die Wachstumsdifferenz mittels Projected Height errechnet. Bei den Patienten vor der Einführung des Screenings kam diese Methode aufgrund vorhandener Endgrößen sowie Berechnung der Wachstumsdifferenz mittels Methode nach Bailey und Pinneau jedoch nicht zum Einsatz.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, war es von Interesse, bei Patienten aus der Vor-Screening-Gruppe mit erreichter Endgröße eine retrospektive Bestimmung des Projected Heights und damit der Wachstumsdifferenz vorzunehmen. Diese Berechnung konnte bei 12 Patienten vor dem Skeletalter von acht Jahren erfolgen. Um präzisere Aussagen zur prognostischen Endgröße zu treffen, wurde zur Bestimmung des Projected Heights der Perzentilenkanal bezogen auf das Skeletalter herangezogen. Die Werte wurden der tatsächlich erreichten Endgröße gegenübergestellt und mittels statistischer Tests untereinander verglichen. Hierbei konnten keine signifikanten Differenzen zwischen den Mittelwerten festgestellt werden (Wilcoxon-Test,  $p = 0,969$ ). In fünf Fällen war die Wachstumsdifferenz, die sich mittels

tatsächlich erreichter Endgröße errechnete geringer als die Wachstumsdifferenz, die als Projected Height bestimmt wurde. In sieben Fällen waren die Verhältnisse umgekehrt. Abgesehen von einem Kind (Nr. 7), bei dem aufgrund einer ausgeprägten Skeletalter-Akzelerierung der Projected Height deutlich unterhalb der Endgröße lag, zeigten die Wachstumsdifferenzen keine größeren intraindividuellen Abweichungen. Dieser Sachverhalt ist im Folgenden tabellarisch präsentiert.

**Tabelle 13: Gegenüberstellung der Wachstumsdifferenzen als SDS bei 12 Patienten, die mittels tatsächlich erreichten Endgrößen sowie retrospektiv bestimmtem Projected Height errechnet wurden**

Pat.	1	2	3	4	5	6	7
EG	-3,36	-2,47	-1,44	-1,19	-1,10	-0,75	-0,69
Projec.	-3,26	-2,54	-1,00	-1,14	-1,53	-0,36	-2,69

Pat.	8	9	10	11	12	Mittelwert ± SD	Median
EG	-0,43	-0,39	-0,30	0,12	1,35	<b>-0,89 ± 1,20</b>	<b>-0,72</b>
Projec.	-0,40	-0,25	-0,44	-0,10	1,50	<b>-1,02 ± 1,33</b>	<b>-0,72</b>

EG = Endgröße, Projec. = Projected Height

Im nächsten Schritt verglichen wir die Wachstumsdifferenzen zwischen der Methode des Predicted Heights (N = 9) und der des retrospektiv ermittelten Projected Heights (N = 12) bei nicht gescreenten Kindern. Die mittels Predicted Height errechnete Wachstumsdifferenz von  $-1,00 \pm 1,03$  (Median: -1,14) zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied zur Wachstumsdifferenz von  $-1,02 \pm 1,33$  (Median: -0,72), die mittels Projected Height ermittelt wurde. Darüber hinaus bot sich bei 13 Kindern, bei denen die Bestimmung der Erwachsenengröße und damit der Wachstumsdifferenz sowohl mit der Methode nach Bailey und Pinneau als auch als Projected Height möglich war, eine Gelegenheit diese zwei Methoden gegeneinander zu vergleichen. Aus den in der Tabelle 14 dargestellten Daten ist zu erkennen, dass in 6 Fällen die als Projected Height bestimmte Erwachsenengröße geringer war als die Wachstumsprognose nach Bailey und Pinneau. In 7 Fällen waren die Verhältnisse umgekehrt. In der statistischen Berechnung mittels Wilcoxon-Test konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Erwachsenengröße zwischen den jeweiligen Methoden erkannt werden ( $p = 0,807$ ).

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der Wachstumsdifferenzen der drei unterschiedlichen Methoden in unserem Patientenkollektiv keine statistisch differenten Ergebnisse und damit keine signifikanten Methodenunterschiede.

**Tabelle 14: Gegenüberstellung von zwei Methoden zur Bestimmung der Erwachsenengröße bei 13 Patienten. Dargestellt sind Erwachsenengrößen in cm**

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8
Predicted	169,15	173,67	162,40	168,20	162,09	157,20	174,15	159,40
Projected	169,10	171,30	163,00	167,10	163,00	158,60	169,10	163,00

Patienten	9	10	11	12	13	Mittelwert ± SD	Median
Predicted	156,80	160,79	162,30	164,20	161,80	<b>164,01 ± 5,66</b>	<b>162,30</b>
Projected	163,00	158,60	163,00	158,60	167,90	<b>164,25 ± 4,30</b>	<b>163,00</b>

Predicted = Methode nach Bailey und Pinneau, Projected Height = Wachstumsperzentile-Methode

## 4.4 Einfluss der Therapie auf das Wachstum

### 4.4.1 Hydrokortison-Dosis in den ersten zwei Lebensjahren

#### 4.4.1.1 Im Gesamtkollektiv

Die mittlere Hydrokortison-Dosis im ersten Lebensjahr war bei 55, im zweiten und in beiden Lebensjahren zusammen bei 52 Kindern aus den Patientenakten zu eruieren. Sie betrug im ersten Jahr durchschnittlich  $21,48 \pm 8,33$  mg/m<sup>2</sup>/Tag, im zweiten im Schnitt  $16,35 \pm 6,01$  mg/m<sup>2</sup>/Tag sowie in den ersten zwei Lebensjahren zusammen  $18,92 \pm 6,68$  mg/m<sup>2</sup>/Tag. Der Wilcoxon-Test zeigte eine hochsignifikant höhere Hydrokortison-Dosierung im ersten im Vergleich zum zweiten Lebensjahr sowie den beiden Lebensjahren zusammen ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ). Die Dosis von Hydrokortison war im zweiten Jahr hochsignifikant geringer als in beiden Lebensjahren zusammen ( $p = 0,000$ ). Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Hydrokortison-Dosierung zwischen Jungen und Mädchen im ersten Jahr ( $21,86 \pm 7,00$  versus  $21,23 \pm 9,21$  mg/m<sup>2</sup>/Tag;  $p = 0,925$ ), im zweiten Jahr ( $15,72 \pm 6,05$  versus  $16,74 \pm 6,04$  mg/m<sup>2</sup>/Tag;  $p = 0,362$ ) sowie in den ersten beiden Lebensjahren summiert ( $18,87 \pm 6,01$  versus  $18,94 \pm 7,15$  mg/m<sup>2</sup>/Tag;  $p = 0,977$ ). Tendenziell war im ersten Lebensjahr eine höhere mittlere

Hydrokortison-Dosis bei Patienten mit Salzverlust (SW (N 10):  $22,52 \pm 7,11$  versus SV (N 44):  $17,77 \pm 12,09$  und LO (N1):  $13 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ) im zweiten Lebensjahr bei Kindern mit AGS ohne Salzverlust erkennbar (SV (N 10):  $17,90 \pm 4,72$  versus SW (N 41):  $16,10 \pm 6,30$  und LO (N1):  $11,20 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ). Statistisch ließen sich zwischen den Phänotypen weder im ersten, zweiten noch in den ersten beiden Lebensjahren zusammen bedeutsame Differenzen ausmachen (1. Jahr:  $p = 0,198$ , 2. Jahr:  $p = 0,194$ , 1. + 2. Jahre:  $p = 0,345$ ).

#### **4.4.1.2 Im Screening-Kollektiv**

Von Interesse war die Frage nach den Unterschieden in der Hydrokortison-Dosierung bei Kindern, die vor bzw. nach dem Screening diagnostiziert wurden. Bei 53 der 66 Patienten aus den Screening-Gruppen waren die Hydrokortison-Dosierungen für die ersten zwei Lebensjahre in den Akten dokumentiert. Im zweiten Lebensjahr waren in der zweiten Screening-Gruppe 51 Werte vorhanden. Sowohl in der ersten Gruppe mit Patienten vor der Einführung des AGS-Screenings als auch in der zweiten Gruppe mit gescreenten Kindern war die mittlere Hydrokortison-Dosis im ersten Lebensjahr im Vergleich zum zweiten Jahr sowie zu den ersten beiden Lebensjahren zusammen am höchsten, was statistisch im Friedman-Test bestätigt wurde (I Screening-Gruppe (vor Screening):  $p = 0,009$ , II Screening-Gruppe (nach Screening) :  $p = 0,000$ ).

Die Hydrokortison-Dosierung bei Kindern, die durch das Screening diagnostiziert wurden, war in den oben genannten Zeiträumen signifikant niedriger als bei klinisch diagnostizierten Kindern. Nach klinischen AGS-Formen aufgeteilt, erreichte diese Differenz bei SW-Patienten im ersten sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen keine statistische Signifikanz.

Im Folgenden sind die Hydrokortison-Dosierungen in den Screening-Gruppen sowie statistischen Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst.

**Tabelle 15: Gegenüberstellung der mittleren Hydrokortisondosierung in den ersten zwei Lebensjahren in Screening-Gruppen und statistische Ergebnisse. Dargestellt ist die mittlere Dosis in mg/ m<sup>2</sup>/Tag ± Standardabweichung**

Phänotyp P	Vor Screening (I)			Nach Screening (II)		
	Gesamt	SV	SW	Gesamt	SV	SW
<b>1. LJ</b> gesamt: <b>0,025</b> SV:0,030/SW:0,238	N = 19 <b>25,33 ± 8,53</b>	N = 3 29,70 ± 7,71	N = 16 24,52 ± 8,65	N = 34 <b>19,64 ± 7,71</b>	N = 7 12,65 ± 9,88	N = 27 21,45 ± 6,04
<b>2. LJ</b> gesamt: <b>0,001</b> SV:0,017/ SW:0,007	N = 19 <b>20,10 ± 7,48</b>	N = 3 23,08 ± 2,08	N = 16 19,54 ± 8,03	N = 32 <b>14,28 ± 3,61</b>	N = 7 15,68 ± 3,58	N = 25 13,89 ± 3,59
<b>1. + 2. LJ</b> gesamt: <b>0,007</b> SV:0,030/SW:0,073	N = 19 <b>22,72 ± 7,37</b>	N = 3 26,39 ± 4,78	N = 16 22,03 ± 7,68	N = 32 <b>16,87 ± 5,21</b>	N = 7 14,16 ± 6,36	N = 25 17,63 ± 4,71

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, N = Anzahl der Patienten p = Irrtumswahrscheinlichkeit

## 4.4.2 Hydrokortison-Dosis in anderen Altersstufen

### 4.4.2.1 Im Gesamtkollektiv

Es wurden mittlere Hydrokortison-Dosierungen bei Kindern im Kleinkindesalter, präpubertär sowie in der Pubertät analysiert und deren Einflüsse auf das Wachstum der Kinder des Gesamtkollektivs untersucht. Anhand der in den Patientenakten dokumentierten Daten konnten bei 52 Kindern im Kleinkindesalter, bei 49 Kindern präpubertär und bei 59 Kindern postpubertär die Hydrokortison-Dosen ausgewertet werden. Die mittlere Hydrokortison-Dosierung im Kleinkindesalter betrug  $14,73 \pm 6,43$  mg/m<sup>2</sup>/Tag (N 52), präpubertär  $15,26 \pm 5,72$  mg/m<sup>2</sup>/Tag (N 49) sowie in der Pubertät  $16,30 \pm 8,40$  mg/m<sup>2</sup>/Tag (N 59). Trotz der tendenziellen Steigerung der Substitutionsdosis mit dem Alter war im Friedman-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen zu verzeichnen (p = 0,157). Dieses Ergebnis spiegelte sich auch bei phänotyp- sowie geschlechtsspezifischen Berechnungen wider (SV: p = 0,846, SW: p = 0,123; M = 0,297; W = 0,500).

Des Weiteren wurden die Hydrokortison-Dosierungen bei den jeweiligen klinischen Formen innerhalb der Altersstufen verglichen. Im Kleinkindesalter waren die Hydrokortison-Dosen bei Kindern mit SV ( $15,75 \pm 8,36$  mg/m<sup>2</sup>/Tag), SW ( $14,55 \pm 5,61$  mg/m<sup>2</sup>/Tag) und LO ( $9,85 \pm 2,19$

mg/m<sup>2</sup>/Tag) statistisch nicht different (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,091$ ). Dagegen unterschied sich die Hydrokortison-Dosierung der LO-Patienten im Vergleich zu SV- und SW-Kindern sowohl prä- (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,001$ ) als auch pubertär ( $p = 0,015$ ) statistisch signifikant. Die LO-Patienten wurden präpubertär mit  $10,15 \pm 2,81$  mg/m<sup>2</sup>/Tag und in der Pubertät mit  $10,46 \pm 4,4$  mg/m<sup>2</sup>/Tag Hydrokortison behandelt, während SV-Patienten  $17,60 \pm 5,32$  bzw.  $20,73 \pm 11,99$  mg/m<sup>2</sup>/Tag in der Pubertät sowie SW-Patienten  $15,96 \pm 5,05$  bzw. in der Pubertät  $18,17 \pm 7,85$  mg/m<sup>2</sup>/Tag Hydrokortison erhielten. Sowohl in der Prä- als auch in der pubertären Phase wurden Kinder mit SV-AGS mit höheren Hydrokortison-Dosen substituiert, jedoch erwies sich dieser Unterschied in der statistischen Analyse nicht als signifikant (Mann-Whitney-Test, präpubertär:  $p = 0,133$ , pubertär:  $p = 0,511$ ).

#### **4.4.2.2 Screening versus klinische Diagnose**

Ferner wurde der Einfluss des Screenings auf die Hydrokortison-Dosierung im Kleinkindesalter, präpubertär und in der Pubertät in Betracht gezogen. Sowohl im Kleinkindesalter, präpubertär als auch in der Pubertät wurden Patienten, die durch das Screening diagnostiziert wurden, mit der statistisch signifikant niedrigeren Hydrokortison-Dosis substituiert als Patienten vor der Einführung des Screenings. Nach klinischen Formen aufgeteilt, stellen SW-Patienten, bei denen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Hydrokortison-Dosis vor versus nach dem Screening im Kleinkindesalter und präpubertär feststellbar war, eine Ausnahme. Die nachfolgenden Graphiken stellen die Ergebnisse dar.

Abbildung 11: Mittlere Hydrokortison-Dosierung in mg/m<sup>2</sup>/Tag in verschiedenen Altersstufen. Die Daten zeigen Mittelwert, Standardabweichung sowie Anzahl der Patienten (N)

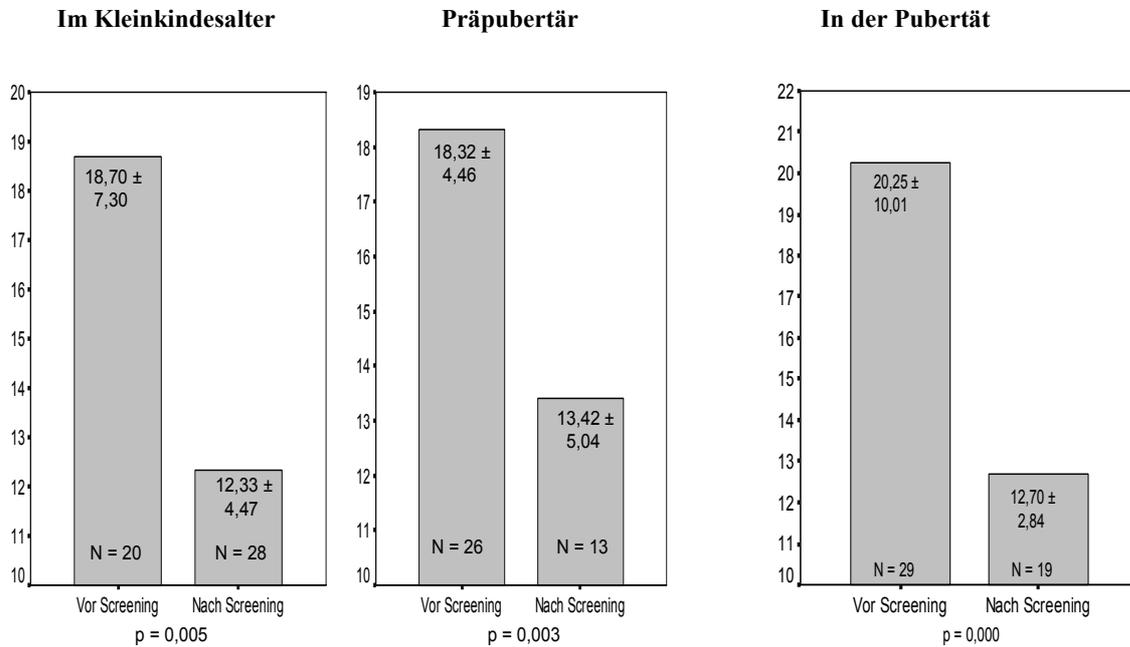


Tabelle 16: Zusammenfassung der Hydrokortison-Dosen ± Standardabweichungen in mg/m<sup>2</sup>/Tag sowie statistischer Ergebnisse bezüglich der Unterschiede in der Hydrokortison-Dosierung zwischen den Screening-Gruppen

Phänotyp	SV-AGS		SW-AGS	
	Vor Screening	Nach Screening	Vor Screening	Nach Screening
<b>Kleinkindesalter</b>	22,38 ± 5,39 N = 5	12,07 ± 7,51 N = 9	17,47 ± 7,59 N = 15	12,45 ± 2,20 N = 19
<b>Präpubertär</b>	20,15 ± 3,31 N = 10	12,50 ± 5,05 N = 5	17,18 ± 4,79 N = 16	13,99 ± 5,29 N = 8
<b>Pubertär</b>	22,45 ± 12,28 N = 11	12,38 ± 2,14 N = 5	18,90 ± 8,44 N = 18	12,81 ± 3,11 N = 14

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, N = Anzahl der Patienten

### 4.4.3 Hydrokortison-Dosis und das Wachstum

Unter der Annahme, dass eine Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden das Wachstum der Kinder mit AGS beeinflusst, waren Dosis- sowie Altersabhängigkeit dieses Einflusses von Interesse.

#### 4.4.3.1 Hydrokortison-Dosis in den ersten zwei Lebensjahren und Wachstum des Gesamtkollektivs

Die Aufteilung der Patienten erfolgte nach dem im Methodenteil 3.4.2 erläuterten Prinzip, wobei zuerst zwischen den Therapie-Gruppen ein Dosislimit bei 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag, dann bei 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag gesetzt wurde. Da die Patienten mit LO-AGS in der Regel nach den ersten beiden Jahren diagnostiziert werden (N = 9), sind sie bei dieser Berechnung in der Minderzahl vertreten. Zusätzlich erfolgte die Diagnose eines SV- bzw. SW-AGS bei 9 Kindern nach dem zweiten Lebensjahr. Drei der Kinder wurden in diesem Zeitraum auswärts behandelt, ein weiteres Kind zog um und war nicht mehr erreichbar. Zwei Patienten waren noch zu klein, um die mittlere Hydrokortison-Dosis im zweiten Lebensjahr zu errechnen, ein Kind zog im zweiten Jahr seiner Betreuung um. In der Tabelle 17 sind die Verteilungen der Kinder auf die Therapie-Gruppen dargestellt.

**Tabelle 17: Charakterisierung der Therapie-Gruppen bezüglich der Anzahl und Verteilung der klinischen Formen beim festgesetzten Glukokortikoiddosis-Grenzwert von 18 mg m<sup>2</sup>/Tag bzw. 30mg/ m<sup>2</sup>/Tag**

Therapie-Gruppen	I (< 18 mg/m <sup>2</sup> /Tag)				II (>18 mg/m <sup>2</sup> /Tag)			
Phänotyp	Gesamt	SV	SW	LO	Gesamt	SV	SW	LO
1. Lebensjahr N = 55	19	5	13	1	36	5	31	0
2. Lebensjahr N = 52	36	5	30	1	16	5	11	0
1.+ 2. Lebensjahre N = 52	26	6	19	1	26	4	22	0

Therapie-Gruppen	I (< 30 mg/m <sup>2</sup> /Tag)				II (>30 mg/m <sup>2</sup> /Tag)			
Phänotyp	Gesamt	SV	SW	LO	Gesamt	SV	SW	LO
1. Lebensjahr N = 55	45	8	36	1	10	2	8	0
2. Lebensjahr N = 52	50	10	39	1	2	0	2	0
1.+ 2. Lebensjahre N = 52	50	10	39	1	2	0	2	0

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, N = Anzahl der Patienten

Analog zu den Untersuchungen zum Einfluss des Screenings auf das Wachstum der Kinder mit AGS, wurde auch bei dieser Analyse die Wachstumsdifferenz betrachtet. Bei 53 von 55 Patienten im ersten Jahr, bei 51 von 52 sowohl im zweiten als auch in beiden Lebensjahren zusammen war die

Wachstumsdifferenz vorhanden. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, bestand die Tendenz, dass sowohl im ersten, zweiten sowie in den ersten beiden Lebensjahren mit höheren Hydrokortison-Dosen die Wachstumsdifferenzen bzw. Endgrößenverluste zunahmen. Des Weiteren waren die Unterschiede in der Wachstumsdifferenz zwischen den jeweiligen Gruppen besonders in der zweiten Aufteilung, in der ein Grenzwert von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag gesetzt wurde, größer. Keine der registrierten Tendenzen erwies sich jedoch im Mann-Whitney-Test als statistisch signifikant. Besonders in der zweiten Gruppenaufteilung, in der ein Grenzwert der mittleren Hydrokortison-Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag gesetzt wurde, sind die kleinen Patientenzahlen zu beachten, die statistische Beurteilungen erschweren.

**Tabelle 18: Einfluss der Hydrokortisondosis im ersten, zweiten sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen auf die Wachstumsdifferenz mit therapeutischem Grenzwert von**

**18 mg/m<sup>2</sup>/Tag bzw. 30mg/m<sup>2</sup>/Tag**

	1. Lebensjahr		2. Lebensjahr		1. und 2. Lebensjahre	
	<18mg/m <sup>2</sup>	>18mg/m <sup>2</sup>	<18mg/m <sup>2</sup>	>18mg/m <sup>2</sup>	<18mg/m <sup>2</sup>	>18mg/m <sup>2</sup>
<b>Mittelwert ± SD in</b>	<b>-0,24 ±</b>	<b>-0,40 ±</b>	<b>-0,28 ±</b>	<b>-0,52 ±</b>	<b>-0,22 ±</b>	<b>-0,49 ±</b>
<b>SDS/ cm</b>	<b>0,96/</b>	<b>1,22/</b>	<b>1,08/</b>	<b>1,31/</b>	<b>1,12/</b>	<b>1,18/</b>
	-1,60 ±	-2,74 ±	-2,01 ±	-3,42 ±	-1,46 ±	-3,41 ±
	6,40	8,11	7,19	8,71	7,37	7,97
<b>Statistik (p)</b>	p = 0,700		p = 0,685		p = 0,337	
	<30mg/m <sup>2</sup>		>30mg/m <sup>2</sup>		<30mg/m <sup>2</sup>	
	<30mg/m <sup>2</sup>	>30mg/m <sup>2</sup>	<30mg/m <sup>2</sup>	>30mg/m <sup>2</sup>	<30mg/m <sup>2</sup>	>30mg/m <sup>2</sup>
<b>Mittelwert ± SD in</b>	<b>-0,25 ±</b>	<b>-0,76 ±</b>	<b>-0,31 ±</b>	<b>-1,43 ±</b>	<b>-0,31 ±</b>	<b>-1,43 ±</b>
<b>SDS/ cm</b>	<b>1,05/</b>	<b>1,41/</b>	<b>1,13/</b>	<b>1,47/</b>	<b>1,13/</b>	<b>1,47/</b>
	-1,62 ±	-5,51 ±	-2,17 ±	-9,50 ±	-2,17 ±	-9,50 ±
	6,93	9,46	7,52	9,90	7,52	9,90
<b>Statistik (p)</b>	p = 0,246		p = 0,244		p = 0,285	

SDS = Standard Deviation Score, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Patienten,  
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die Korrelation der Hydrokortison-Dosis im ersten, zweiten sowie in beiden Jahren zusammen mit der Erwachsenen-, Endgröße wie auch der Wachstumsdifferenz zeigte keine statistisch bedeutsame Beziehung zwischen diesen Größen. Die Berücksichtigung der klinischen Formen sowie des

Geschlechts bei der Beurteilung des Zusammenhanges zwischen der Hydrokortisondosis und der Wachstumsdifferenz erbrachte keine statistisch signifikanten Werte.

#### **4.4.3.2 Hydrokortison-Dosis in den ersten beiden Lebensjahre und Wachstum der gescreenten Kinder**

Um den Einfluss der Hydrokortison-Dosis auf die Wachstumsdifferenz und damit das Wachstum gescreenter Kinder zu analysieren, wurde bei diesem Patientenkollektiv eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Diese ergab für das erste und das zweite Lebensjahr keine signifikante Beziehung zwischen den beiden Parametern (1. Jahr: N 34; 2. Jahr: N 32). Für die ersten beiden Lebensjahre zusammen zeigte die Wachstumsdifferenz jedoch eine auf dem Niveau von 0,05 signifikante Korrelation mit der Hydrokortison-Dosis ( $r = -0,265$ ,  $p = 0,048$ ,  $N = 32$ ), was auf die Bedeutung dieser Einflussgröße auf das Wachstum der gescreenten Kinder hinweist. Um die optimale Dosierung von Hydrokortison herausarbeiten zu können, wurden die gleichen Gruppen-Aufteilungen vorgenommen wie für das Gesamtkollektiv. Im Folgenden sind die Daten in tabellarischer Form präsentiert.

**Tabelle 19: Einfluss der Hydrokortisondosis im ersten, zweiten sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen auf die Wachstumsdifferenz der gescreenten Kinder**

	1. Lebensjahr		2. Lebensjahr		1. und 2. Lebensjahre	
	<18mg/m <sup>2</sup>	>18mg/m <sup>2</sup>	<18mg/m <sup>2</sup>	>18mg/m <sup>2</sup>	<18mg/m <sup>2</sup>	>18mg/m <sup>2</sup>
	N = 15	N = 19	N = 26	N = 6	N = 22	N = 10
<b>Mittelwert ± SD in</b>	<b>-0,17 ±</b>	<b>-0,02 ±</b>	<b>-0,17 ±</b>	<b>0,25 ±</b>	<b>-0,17 ±</b>	<b>0,07 ±</b>
<b>SDS/ cm</b>	<b>1,02/</b>	<b>1,15/</b>	<b>1,15/</b>	<b>0,93/</b>	<b>1,17/</b>	<b>1,00/</b>
	-1,14 ±	-0,36 ±	-1,33 ±	1,69 ±	-1,12 ±	0,02 ±
	6,76	7,75	7,67	6,19	7,70	7,09
<b>Statistik (p)</b>	p = 0,537		p = 0,436		p = 0,675	

SDS = Standard Deviation Score, SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Patienten

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Interessanterweise ist das Wachstumsdefizit in der zweiten Gruppe in allen oben genannten Zeiträumen geringer als in der ersten Gruppe, in der die Patienten mit einer Hydrokortison-Dosis von

weniger als 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag substituiert wurden. Wie in der Tabelle 19 gezeigt, scheint der therapeutische Grenzwert von 18 mg Hydrokortison/m<sup>2</sup>/Tag in den ersten zwei Lebensjahren keine statistisch bedeutsamen Unterschiede im Wachstum der gescreenten Kinder zu verursachen. Weder im ersten noch im zweiten oder in den ersten beiden Lebensjahren zusammen wachsen die Kinder mit der mittleren Hydrokortison-Dosierung von weniger als 18 mg/m<sup>2</sup>/ Tag statistisch besser als die mit der höheren Dosierung.

Die zweite Aufteilung, bei der als Grenzwert eine Hydrokortison-Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag gesetzt wurde, konnte im gescreenten Patientenkollektiv nur für das erste Lebensjahr erfolgen. Hier gehörten 30 Patienten zu der ersten Gruppe, die mit weniger als durchschnittlich 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag therapiert wurde, vier Patienten wurden mit höherer Hydrokortison-Dosis substituiert. Die mittlere Wachstumsdifferenz der ersten Gruppe von  $-0,14 \pm 1,09$  SDS unterschied sich im Mann-Whitney-Test mit einem  $p = 0,392$  nicht bedeutsam von der mittleren Wachstumsdifferenz der zweiten Gruppe von  $0,35 \pm 0,98$  SDS. Für das zweite Lebensjahr sowie für die beiden Lebensjahre zusammen konnten keine Gruppen gebildet werden, da alle Kinder mit einer mittleren Dosierung von weniger als 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag behandelt wurden.

#### **4.4.3.3 Hydrokortison-Dosis im Kleinkindesalter, prä- sowie pubertär und das Wachstum des Gesamt- und Screeningkollektivs**

Zwischen der mittleren Hydrokortison-Dosis, die in der Pubertät verabreicht wurde und der Wachstumsdifferenz der Kinder bestand eine starke statistische Beziehung, nach der mit zunehmender Dosierung der Glukokortikoide ein größeres Defizit zur genetisch prädisponierten Körpergröße zu verzeichnen war (Korrelation nach Spearman:  $r = -0,329$ ,  $p = 0,028$ ,  $N = 54$ ). Nach klinischen Formen aufgeteilt, zeigte die Hydrokortison-Dosis bei LO-Patienten im Gegensatz zu SV- und SW- Patienten in der Pubertät keinen Einfluss auf das Wachstum. Allerdings war die Zahl der LO-Patienten zu gering ( $N = 7$ ), um einen relevanten Zusammenhang zu beurteilen. Die Hydrokortison-Dosen im Kleinkindesalter sowie präpubertär wiesen keinen statistischen Zusammenhang zur Wachstumsdifferenz bzw. zum Wachstum der Patienten auf (Kleinkindesalter:  $N = 46$ ; präpubertär:  $N = 51$ ). Diese Ergebnisse konnten im gleichen Maße im gescreenten Patientenkollektiv reproduziert werden (Kleinkindesalter:  $N = 30$ , präpubertär:  $N = 15$ ; pubertär:  $r = -0,414$ ,  $p = 0,031$ ,  $N = 21$ ). Sowohl gescreente Kinder mit SW-, als auch diejenigen mit SV-AGS zeigten eine umso geringere Wachstumsdifferenz, je niedriger die Glukokortikoiddosierung in der

Pubertät war. Die Ergebnisse der statischen Berechnung sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst.

**Tabelle 20: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse der Korrelationen nach Spearman zwischen der Hydrokortison-Dosierung in der Pubertät und der Wachstumsdifferenz**

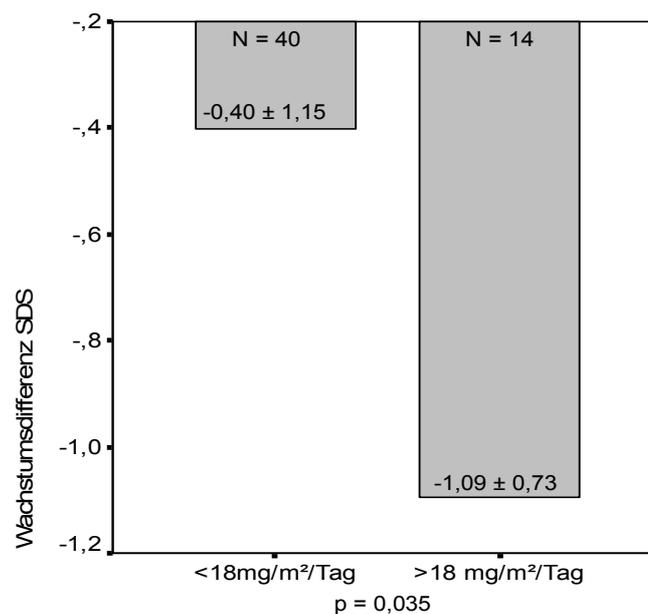
Phänotyp	Gesamtkollektiv	Gescreente Patienten
SV	N = 14; r = -0,547, p = 0,021	N = 5; r = -0,569, p = 0,005
SW	N = 33; r = -0,338, p = 0,027	N = 16; r = -0,694, p = 0,001
LO	N = 7; r = -0,607, p = 0,074	

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, N = Anzahl der Patienten

Um den Zusammenhang zwischen der Hydrokortisondosierung in der Pubertät und der Wachstumsdifferenz zu präzisieren, kam an dieser Stelle die Gruppierung zur Anwendung, bei der ein Dosis-Grenzwert von 18mg/m<sup>2</sup>/Tag zwischen den Gruppen definiert wurde. Daher bestand die erste Gruppe aus Patienten mit einer pubertären Substitutionsdosis von weniger als 18mg/m<sup>2</sup>/Tag. Die zweite Gruppe beinhaltete Kinder mit einer höheren Hydrokortison-Dosierung.

Die folgende Abbildung verdeutlicht ein statistisch signifikant besseres Wachstum der Patienten mit einer Hydrokortison-Dosierung von weniger als 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag in der pubertären Phase.

**Abbildung 12: Wachstumsdifferenzen der Patienten in Abhängigkeit von der mittleren Hydrokortison-Dosierung in der Pubertät. Die Daten zeigen den Mittelwert ± Standardabweichung sowie die Anzahl der Patienten (N)**

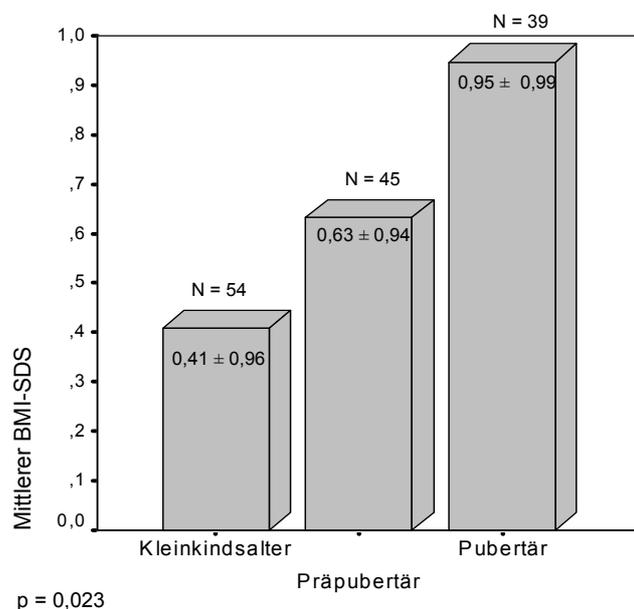


#### 4.4.4 Hydrokortisondosis und BMI

##### 4.4.4.1 Analyse der BMI-SDSs im Gesamtkollektiv

Die Berechnung des mittleren BMI-SDSs konnte im Kleinkindesalter bei 54, präpubertär bei 45 sowie in der Pubertät bei 39 Patienten erfolgen. Anhand der folgenden Graphiken ist zu erkennen, dass Kinder in der Pubertät im Vergleich zum Kleinkindesalter sowie zur Präpubertät den signifikant größten BMI-SDS aufwiesen (Friedman-Test,  $p = 0,023$ ). Betrachtete man dieses Resultat detaillierter, so errechneten sich im Wilcoxon-Test signifikante Differenzen zwischen dem BMI-SDS im Kleinkindesalter sowie Prä- und Pubertät. Der BMI-SDS-Unterschied zwischen dem prä- und pubertären Alter erreichte jedoch keine Signifikanz. Klassifiziert nach klinischen Formen, wiesen Kinder mit SW signifikant größere BMI-SDS's in der Prä- und Pubertät im Vergleich zum Kleinkindesalter auf. Zusammenfassend lässt sich eine kontinuierliche BMI-SDS-Zunahme vom Kleinkindesalter bis zur pubertären Phase erkennen und kommt vor allem bei Kindern mit SW zum Ausdruck. Folgende Grafik stellt die Ergebnisse dieser Berechnung dar.

**Abbildung 13: Mittlerer BMI-SDS der Patienten im Kleinkindesalter, prä- sowie pubertär. Die Daten zeigen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Anzahl der Patienten (N) sowie statistische Ergebnisse**



##### **Wilcoxon-Test**

Kleinkindesalter-Präpubertär:  **$p=0,012$**

SV(9)= 0,859, SW(24)= **0,021**,

LO (3) = 0,109

Kleinkindesalter-Pubertär:  **$p = 0,001$**

SV(4) = 0,144, SW (18) = **0,006**,

LO (2) = 0,655

Präpubertär-Pubertär:  $p = 0,291$

SV ( 7) = 0,271, SW ( 19) = 0,687,

LO ( 6) = 0,600

Im Folgenden ist die BMI-SDS-Verteilung für die entsprechenden Altersstufen dargestellt.

Tabelle 21: Verteilung der BMI-SDS's im Kleinkindesalter, prä-, und pubertär

BMI-SDS-Verteilung	Im Kleinkindesalter	präpubertär	pubertär
Innerhalb der 1 SD	N = 36; 66,7% SV 10; SW 23; LO 3	N = 30; 66,7% SV 9; SW 17; LO 4	N = 19; 48,7% SV 4; SW 11; LO 4
>1 SD = Übergewicht	N = 13; 24,1% SV 3; SW 10	N = 10; 22,2% SV 2; SW 5; LO 3	N = 13; 33,3% SV 4; SW 7; LO 2
>2 SD = Adipositas	N = 1; 1,9 % SW	N = 3; 6,7%; SW 2, LO 1	N = 5; 12,8% SW 2, SV 1, LO 2
< 1SD	N = 4; 7,4 % SW	N = 2; 4,4% SV 1, SW 1	N = 2; 5,1% SV 1, SW 1

N = Anzahl der Patienten, SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset

Aus der Tabelle geht hervor, dass der Anteil der übergewichtigen und adipösen Kinder mit zunehmendem Alter, vor allem von der Prä- zur Pubertät größer wird, während der Anteil der normalgewichtigen Kinder zur Pubertät hin abnimmt. Zu erkennen ist, dass vor allem Kinder mit SW unter den übergewichtigen Kindern dominierten bzw. die adipösen Kinder repräsentierten. Es bestand eine statistisch signifikante positive Beziehung zwischen dem BMI-SDS in den Gruppen Kleinkindesalter-Präpubertär (Korrelationsquotient  $r$  nach Spearman 0,505,  $p = 0,001$ ,  $N = 36$ ), Kleinkindesalter-Pubertär ( $r = 0,583$ ,  $p = 0,01$ ,  $N = 24$ ) sowie Präpubertär-Pubertär ( $r = 0,650$ ,  $p = 0,000$ ,  $N = 32$ ). Das bedeutet, dass Kinder mit erhöhtem BMI-SDS im Kleinkindesalter auch in der Prä- und Pubertät einen erhöhten BMI-SDS aufwiesen.

#### **4.4.4.2 BMI-SDS-Entwicklung: Screening versus klinische Diagnose**

Der Frage, in wieweit sich der BMI-SDS bei gescreenten von den nicht gescreenten Kindern unterscheidet, wurde nachgegangen, indem die BMI-SDSs in jeweiligen Altersgruppen untereinander verglichen wurden. Eine Tendenz zu niedrigeren BMI-SDSs bei gescreenten Kindern im Vergleich zu nicht gescreenten Kindern war in der präpubertären Lebensphase mit einer BMI-SDS-Differenz von 0,34 SDS (Vor Screening,  $N = 23$ :  $0,69 \pm 0,98$  SDS; nach Screening,  $N = 14$ :  $0,35 \pm 0,79$  SDS) und pubertären Lebensphase mit einer BMI-Differenz von 0,52 SDS (vor Screening,  $N = 28$ :  $0,94 \pm 0,97$  SDS; nach Screening,  $N = 3$ :  $0,42 \pm 1$  SDS) zu verzeichnen. Die statistische Analyse bezüglich der BMI-SDS-Entwicklung bei Kindern vor- versus nach dem Screening erbrachte im Mann-Whitney-Test jedoch in allen untersuchten Altersstufen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Anzahl der pubertären gescreenten Kinder war allerdings viel zu gering, um statistische

Signifikanzen zu erreichen. Auch bei der Analyse der Daten getrennt für verschiedene klinische Formen ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Differenzen (präpubertär: SV (N13), SW (N25); pubertär: SW (N21). In der pubertären Gruppe konnte bei SV-Patienten aufgrund einer leeren Gruppe der gescreenten Kinder keine statistische Berechnung erfolgen.

#### **4.4.4.3 Einfluss der Therapie auf den BMI-SDS**

Um den Einfluss der Hydrokortisondosis auf den BMI der Kinder herausarbeiten zu können, korrelierten wir die mittleren Hydrokortisondosen zu den jeweiligen BMI-SDSs in diesen Altersabschnitten nach Spearman (Kleinkindesalter: N 51, präpubertär: N 44, pubertär: N 37). In keiner der Altersphase schien die Hydrokortisondosis einen Einfluss auf die BMI-SDS-Entwicklung der Kinder zu haben (jeweils  $p > 0,05$ ). Das gleiche galt bei der phänotypspezifischen Betrachtung der Fragestellung sowie beim Vergleich zwischen den gescreenten und nicht gescreenten Patienten.

#### **4.4.4.4 Der BMI-SDS und das Wachstum**

Die Korrelation der BMI-SDSs in jeweiligen Altersabschnitten mit der Wachstumsdifferenz nach Spearman zeigte keine Beziehung zwischen diesen beiden Parametern (Kleinkindesalter: N 52, präpubertär: N 42, pubertär: N 35). Dieses Resultat bestätigte sich sowohl bei der phänotypspezifischen Betrachtung als auch in den Screening-Gruppen (jeweils  $p > 0,05$ ).

### **4.5 Bedeutung der Therapieüberwachung für das Wachstum**

#### **4.5.1 Therapieüberwachung mittels Speicheltest und Wachstum des Gesamtkollektivs**

In Bezug auf die Therapieüberwachung der Patienten mit AGS stellte sich die Frage, in wieweit die Einführung des Speicheltests zu genaueren Überwachung der Therapie und damit zu verbessertem Wachstum der Kinder führt. Um ein optimales Alter zur Einführung des Speicheltests zu bestimmen, wurden die Kinder wie im Methodenteil unter 3.4.3 beschrieben aufgeteilt. Drei Kinder sind umgezogen und konnten daher nicht in die Berechnung einbezogen werden. Zum Zweck der Beurteilung des Einflusses der Therapieüberwachung auf das Wachstum wurde auch hier die Wachstumsdifferenz zur Berechnung herangezogen. Die folgende Tabelle stellt die Gruppenverteilung dieser Untersuchung dar.

Tabelle 22: Gruppeneinteilung der Kinder bezüglich des Skelettalters bei Speicheltesteingführung

Gruppen N = 74	I N = 33		II N = 15		III N = 6		Andere N = 20	
	SV	SW	SV	SW	SV	SW	LO mit Diagnose > 0,5 Jahren	SV mit Diagnose > 0,5 Jahren
<b>Klinische Formen</b>								
<b>Anzahl der Patienten (N)</b>	5	28	4	11	1	5	10	10
<b>Mittleres Skelettalter bei Speicheltesteingführung in Jahren ± SD</b>	N = 25 3,04 ± 0,79		N = 15 7,05 ± 2,77		N = 4 15,02 ± 1,69		N = 10 9,69 ± 4,97	N = 10 13,26±4,71

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, LO = Late Onset, N = Anzahl der Patienten,  
SD = Standardabweichung

Aus der folgenden Tabelle ist abzuleiten, dass die Patienten aus der ersten Monitoring-Gruppe im Vergleich zu Kindern aus der zweiten und dritten Gruppe eine Tendenz zu geringeren Wachstumsdifferenzen und damit zum besseren Wachstum aufwiesen. Beim statistischen Vergleich der Wachstumsdifferenzen zwischen drei Gruppen im Kruskal-Wallis-Test konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,448$ ).

Unter Berücksichtigung verschiedener klinischer Formen fanden sich bei SV- wie auch bei SW-Patienten keine statistisch relevanten Unterschiede in der Wachstumsdifferenz (Kruskal-Wallis-Test, SV:  $p = 0,333$ ; SW:  $p = 0,679$ ).

Jeweils innerhalb der Monitoring-Gruppe war die Wachstumsdifferenz zwischen den klinischen Formen nicht signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-Test, I Gruppe:  $p = 0,226$ , II:  $p = 0,374$ , III:  $p = 0,333$ ).

Im ähnlich geringerem Maße war der geschlechtsspezifische Vergleich der Wachstumsdifferenzen zwischen den drei Gruppen signifikant (Kruskal-Wallis-Test: Jungen:  $p = 0,778$ ; Mädchen:  $p = 0,549$ ).

Tabelle 23: Einfluss der Therapieüberwachung mit 17-OHP- Speicheltest auf die Wachstumsdifferenz

Monitoring- Gruppen	I (N = 33)			II (N = 14)			III (N = 6)		
	p = 0,448								
<b>Klin.Formen</b>	SV+	SV	SW	SV+	SV	SW	SV+	SV	SW
<b>SV: p = 0,333</b>	SW	N = 5	N=28	SW	N = 4	N=10	SW	N=1	N = 5
<b>SW: p = 0,679</b>									
<b>Mittelwert</b>	<b>-0,22</b>	0,35	-0,32	<b>-0,43</b>	-0,12	-0,56	<b>-0,92</b>	-3,36/	-0,44
<b>± SD in SDS</b>	<b>±1,08/</b>	±1,03/	±1,07/	<b>±1,11/</b>	±0,51/	±1,28/	<b>±1,51/</b>	-22,5	±1,03/
<b>/cm</b>	-1,59 ± 7,21	2,31 ±6,92	-2,28 ±7,16	-2,87 ±7,30	-0,76 ±3,43	-3,71 ±8,39	-6,15 ±10,09		-2,88 ±6,86

SV = Simple Virilizing, SW = Salt-Wasting, SDS = Standard Deviation Score, N = Anzahl der Patienten mit dokumentierter Wachstumsdifferenz, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Wir führten weitere Aufteilungen durch, indem wir die Grenze des Skeletalters bei Speicheltesteingführung zwischen zwei Gruppen zuerst auf 7, dann auf 12 Jahre festsetzten. In der ersten Gruppe befanden sich demzufolge Kinder, bei denen die 17-OHP-Speicheltesteingführung vor dem Skeletalter von 7 bzw. 12 Jahren geschah. In der zweiten Gruppe erfolgte die Einführung des Speicheltestes entweder nach dem Skeletalter von 7 bzw. 12 Jahren (N = 3), oder die Überwachung der Therapie wurde ausschließlich mit 17-OHP-Bestimmungen im Serum durchgeführt (N = 2). Die folgende Tabelle fasst die Daten zusammen.

Tabelle 24: Beziehung zwischen dem Alter bei 17-OHP- Speicheltesteingführung und dem Wachstum. Dargestellt ist die mittlere Wachstumsdifferenz und Standardabweichung in SDS

Gruppen	SA < 7 Jahre N = 34	SA > 7 Jahre N = 9	SA < 12 Jahre N = 48	SA > 12 Jahre N = 5
	SV: 8, SW: 26	SV: 1, SW: 8	SV: 10, SW: 38	SW
<b>WD ± SD</b>	<b>-0,26 ± 1,14</b>	<b>-0,87 ± 1,38</b>	<b>-0,35 ± 1,16</b>	<b>-0,44 ± 1,03</b>
<b>(p)</b>	p = 0,281		p = 0,690	

WD = Wachstumsdifferenz, SD = Standardabweichung, SA = Skeletalter, SDS = Standard Deviation Score, N = Anzahl der Patienten, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Aus der Tabelle kann man entnehmen, dass sowohl in der ersten als auch in der zweiten Aufteilung das Wachstumsdefizit der Gruppe mit der früheren Speicheltesteinführung geringer ausfiel als das der Gruppe mit der späteren Speicheltesteinführung. Innerhalb der Gruppen war bezüglich der Wachstumsdifferenz jedoch kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass Patienten mit LO- sowie SV-AGS, die nach dem ersten halben Lebensjahr diagnostiziert wurden, in diese statistische Analyse aufgrund der verspäteten Diagnose nicht einbezogen wurden.

Um den Zusammenhang zwischen dem Skeletalter bei Speicheltesteinführung und der Wachstumsdifferenz bzw. der Erwachsenengröße der Kinder zu beurteilen, wurde bei allen Kindern aus den drei Monitoring-Gruppen eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Diese erbrachte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (Wachstumsdifferenz: N 43; Erwachsenengröße: N 44). Phänotypspezifische Zusammenhänge könnten bei Patienten mit SV-AGS bei der Korrelation der Erwachsenengröße mit dem Alter bei Speicheltesteinführung festgestellt werden (SV:  $r = -0,678$ ,  $p = 0,022$ ,  $N = 9$ ; SW:  $r = -0,086$ ,  $p = 0,312$ ,  $N = 35$ ). Diese Ergebnisse bestätigten sich jedoch nicht für die Wachstumsdifferenz (SV:  $N = 9$ ; SW:  $N = 34$ ). Tendenziell war die Wachstumsdifferenz sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen umso kleiner, je früher der Speicheltest eingeführt wurde, jedoch erreichten diese Tendenzen keine statistisch relevanten Werte.

#### **4.5.2 Therapieüberüberwachung bei gescreenten Patienten**

Unter der Annahme, dass das Wachstum der Kinder mit AGS durch eine Vielfalt von Einflussfaktoren moduliert wird, wurde an dieser Stelle die Kombination der Einflussgrößen „Screening und Therapieüberwachung mit Speicheltests“ kombiniert analysiert. Um den Sachverhalt zu klären, welchen Stellenwert das Alter bei Speicheltesteinführung in der Gruppe der gescreenten Kinder spielt, wurde diese Patientengruppe selektiv untersucht.

Bei den meisten durch das Screening diagnostizierten Patienten kam die Therapiekontrolle mit Speicheltests früh zur Anwendung. Bei 27 der 34 gescreenten Patienten wurde der Speicheltest vor dem Skeletalter von 4 Jahren eingeführt. 7 Patienten gehörten zur zweiten Monitoring-Gruppe, bei der die Speichelkontrollen zwischen dem vierten und zwölften Skeletalter erfolgten. Das Alter bei Speicheltesteinführung war in der ersten Monitoring-Gruppe mit  $3,69 \pm 1,51$  Jahren hoch signifikant niedriger als in der zweiten ( $10,18 \pm 5,35$  Jahre; Mann-Whitney-Test,  $p = 0,000$ ). Die Wachstumsdifferenz von  $0,31 \pm 0,87$  SDS/  $2,01 \pm 5,69$  cm bei gescreenten Patienten der ersten

Monitoring-Gruppe war im Vergleich zur mittleren Wachstumsdifferenz von  $-0,16 \pm 1,13$  SDS/  $-1,20 \pm 7,56$  cm der zweiten Gruppe nicht signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,357$ ).

Die Korrelation zwischen dem Alter bei Speicheltesteinführung und den Wachstumsdifferenzen der gescreenten Kinder zeigte jedoch auf dem Niveau von 0,05 einen signifikanten Korrelationskoeffizienten  $-0,390$  ( $p = 0,022$ ;  $N = 27$ ). Dieses Ergebnis besagt, dass gescreente Kinder umso besser wachsen, je früher der Speicheltest in der Therapieüberwachung eingesetzt wird.

#### **4.5.3 Speicheltest und Hydrokortison dosis**

Der Frage, ob Patienten mit frühzeitiger 17-OHP-Speicheltestkontrolle eine niedrigere Substitutionsdosis an Hydrokortison in den ersten zwei Lebensjahren, im Kleinkindesalter, präpubertär und in der Pubertät benötigen, wurde nachgegangen, indem das Skeletalter bei Speicheltesteinführung mit den Dosierungen in den oben genannten Zeiträumen korreliert wurde.

Bei Betrachtung dieses Zusammenhanges konnte in allen Altersstufen eine statistisch signifikante Beziehung zwischen diesen Variablen festgestellt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass mit frühzeitigem Einsatz des Speicheltestes in der Therapiekontrolle des AGS geringere Hydrokortison dosis in oben genannten Lebensabschnitten substituiert werden können.

Bei der Analyse dieser Zusammenhänge in der Gruppe der gescreenten Patienten konnten diese Ergebnisse, abgesehen von den ersten zwei Lebensjahren zusammen, nicht reproduziert werden. Allerdings wurden gescreente Kinder wie im Abschnitt 4.4.1.2 dargestellt sowohl im Kleinkindesalter als auch prä-, und pubertär mit statistisch signifikant niedrigeren Hydrokortison dosen behandelt als Patienten vor der Einführung des Screenings. Die folgende Tabelle fasst die Daten der statistischen Analyse zusammen.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Korrelationen nach Spearman zwischen dem Alter bei Speicheltesteingführung und der Hydrokortison-Dosis

Hydrokortisondosis in folgenden Altersabschnitten	Gesamt	Screening
1 LJ	N = 43, r = <b>0,360</b> , p = <b>0,009</b>	N = 25, r = 0,304, p = 0,070
2LJ	N = 43, r = <b>0,504</b> , p = <b>0,000</b>	N = 25, r = 0,166, p = 0,213
1+2 LJ	N = 43, r = <b>0,482</b> , p = <b>0,001</b>	N = 25, r = <b>0,337</b> , p = <b>0,050</b>
Kleinkindesalter	N = 47, r = <b>0,394</b> , p = <b>0,003</b>	N = 26, r = -0,145, p = 0,240
Präpubertär	N = 46, r = <b>0,450</b> , p = <b>0,001</b>	N = 14, r = -0,184, p = 0,265
Pubertär	N = 49, r = <b>0,249</b> , p = <b>0,042</b>	N = 16, r = 0,287, p = 0,140

r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, N = Anzahl der Patienten

## **5. Diskussion**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Wachstum der Kinder mit AGS durch 21-Hydroxylase-Defekt retrospektiv untersucht. Ziel der Arbeit war es, den Einfluss verschiedener Faktoren auf das Wachstum zu analysieren, um die künftige Behandlung der AGS-Patienten zu optimieren und damit einem der Ziele, eine zufriedenstellende Endgröße zu erreichen, näher zu kommen.

Das Wachstum ist ein komplexer, multifaktoriell gesteuerter Prozess, der von vielfältigen Einflüssen abhängig ist. Neben den primären, genetischen Faktoren spielt eine Reihe von sekundären Faktoren wie Ernährung, Umwelt, Krankheiten, endokrine, parakrine und autokrine Steuerungen eine Rolle.

Genau wie die physiologischen Wachstumsvorgänge sind auch Wachstumsstörungen bei Kindern mit AGS von vielseitiger Natur. Die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind in ihrer Gesamtheit nicht abschließend untersucht. Bei der Auswertung der vorliegenden Daten wurden einige wesentliche Faktoren einbezogen. Es blieb jedoch ein nicht zu vernachlässigender Teil anderer Einflussfaktoren bzw. deren Zusammenwirken unberücksichtigt. Die Komplexität, die erhebliche Variabilität der Wachstumsprozesse, die Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren sowie geringe Fallzahlen erschweren eine eindeutige Bewertung. Der inhaltlichen Interpretation der Ergebnisse sind einige Anmerkungen zu Patienten und Methoden vorangestellt.

### **5.1 Patienten und Methoden**

#### **5.1.1 Patienten und Datenmaterial**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung von 76 Patienten mit AGS. Zur Klärung unserer Fragestellungen wurde auf ein bereits vorhandenes Datenmaterial mit objektiver Information zurückgegriffen. Abgesehen von vereinzelt fehlendem Datenmaterial, konnten die meisten benötigten Informationen aufgrund präziser Dokumentation aus den Patientenakten entnommen werden. Fehlerquellen sind dadurch zwar nicht auszuschließen, jedoch aufgrund objektiver Daten kaum zu erwarten.

Mit 76 Patienten handelt es sich um eine große Kohorte. Verglichen mit anderen Studien dieser Art liegt unsere Arbeit mit ihren Patientenzahlen im oberen Durchschnitt und lässt eine internationale

Vergleichbarkeit zu [81, 84, 87-88, 94, 96, 99, 102-103]. Jedoch weisen einzelne Untergruppen zum Teil eine geringe Patientenzahl auf.

### **5.1.2 Methoden**

#### **5.1.2.1 Referenzwerte**

Für die bessere Vergleichbarkeit der auxologischen Daten von Kindern mit unterschiedlichem chronologischen Alter sowie Skelettalter wurden Messwerte als altersunabhängiger Standard Deviation Scores (SDS) ausgedrückt. Die zu Grunde liegenden Normwerte entstammen der longitudinalen Wachstumsstudie von Hesse [130]. Diese Referenzen erschienen uns als besonders geeignet, da es sich um eine regionale und zeitnahe Vergleichskohorte mit einem umfassenden Stichprobenumfang handelt. Die Aktualität der Normwerte ist besonders im Zusammenhang mit säkularem Wachstumstrend in der Bevölkerung relevant, wobei die Normwerte in der Regel alle 10-20 Jahren neu erhoben werden sollten.

Andere, in Deutschland gebräuchliche Referenzwerte nach Brandt und Reinken [139] sowie nach Prader et al. [140] sind älteren Ursprungs und messen geringere Körpergrößen. So sind die 18-jährigen deutschen Jungen nach Brandt und Reinken 179,9 cm, nach Hesse et al. 180,4 cm groß, die 18-jährigen Mädchen 167 bzw. 167,7 cm groß. Die Wachstumswerte von Prader et al. für schweizer Kinder liegen um etwas 2 bis 4 cm unter den Standards von Reinken bzw. Hesse et al. Diese Unterschiede sind beim Vergleich der Ergebnisse mit unterschiedlichen Referenzwerten zu beachten.

Ein weiteres Kriterium für eine präzise Interpretation der auxologischen Daten ist die Populationsspezifität der Normwerte, da man davon ausgehen kann, dass Kinder verschiedener ethnischer Gruppen ein unterschiedliches Wachstumsverhalten aufweisen. In unserer Kohorte waren neben der Mehrheit der Patienten europäischer Abstammung, 20,8 % türkisch-arabische, 5,2% serbokroatische sowie 2,5 % asiatische Kinder vertreten. Die auxologischen Parameter dieser Kinder wurden mit den gleichen Referenzdaten verglichen, wie die der europäischen Kinder. Da jedoch beim Vergleich des Wachstums anstelle von absoluten Größenwerten der Kinder die Wachstumsdifferenz beurteilt wurde, die die Elterngrößen berücksichtigt, konnten die populationsspezifische Differenzen ihre Beachtung finden. Auf dieser Weise waren die Wachstumsdifferenzen untereinander valide vergleichbar. Bezüglich der Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist anzumerken, dass in vielen Arbeiten zum Thema Wachstum bei Kindern mit AGS das genetische Wachstumspotential unberücksichtigt bleibt und nur die absoluten Größen der Kinder Beachtung finden [82, 92, 94, 103].

### 5.1.2.2 Elternzielgröße (EZG)

Die EZG wurde wie auch bei den meisten Autoren der internationalen Literatur nach der Tanner-Methode berechnet [138]. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der EZG sowie der Beziehung zwischen den EZG und den Endgrößen gewährleistet. 90-95 % der gesunden Kinder erreichen eine Endgröße [141], die im Bereich  $\pm 8,5$  cm [137-138] um die berechnete Elternzielgröße liegt. Bei der Interpretation der Daten ist jedoch zu beachten, dass die EZG wegen der individuellen Streuung als orientierende Zielgröße bei Kindern mit Körpergrößen innerhalb des normalen Bereiches am validesten anwendbar ist. Bei kleinwüchsigen Kindern suggeriert die EZG eine höhere genetische Erwartung und scheint zur Abschätzung der genetischen Wachstumspotenz nicht angemessen zu sein. In solchen Fällen haben sich die Berechnungen nach Tanner-Buckler mit einer Angleichung für extreme EZG bewährt [142].

Der säkulare Trend findet bei dieser Methode keine Beachtung. Die durchschnittliche Körperhöhe hat im Sinne einer säkulären Akzeleration im vergangenen Jahrhundert zugenommen. Der Grund dafür steht in enger Beziehung zu den sozioökonomischen und ernährungsphysiologischen Lebensbedingungen. Seit ca. 1995 wird in Deutschland keine weitere Progredienz des säkularen Trends des Größenwachstums registriert [143].

Die mittlere EZG von unseren Patienten betrug durchschnittlich  $-0,54 \pm 0,94$  SDS, was zwar den Werten der Normalbevölkerung entsprach, jedoch unterhalb des mittleren Durchschnittes lag. Analog dazu verhielt sich die EZG bei der phänotypischen Betrachtung und lag bei Patienten mit SV bei  $-0,72 \pm 0,64$  SDS, bei Patienten mit SW bei  $-0,43 \pm 1,01$  SDS und bei LO-Patienten bei

$-0,68 \pm 1,14$  SDS. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in anderen Arbeiten wider. Premawardhana errechnet z.B. eine mittlere genetische Zielgröße seiner Patienten von  $-0,38 \pm 0,24$  SDS [89], Balsamo et al. von  $-0,67 \pm 0,78$  SDS bei weiblichen SW-Patienten, von  $-0,29 \pm 0,71$  SDS bei männlichen SW-Patienten, von  $-0,17 \pm 0,55$  SDS bei weiblichen SV-Patienten, von  $-0,62 \pm 0,66$  SDS bei männlichen SV-Patienten sowie von  $-0,20 \pm 0,70$  SDS bei weiblichen LO-Patienten, von  $-0,44 \pm 0,64$  SDS bei männlichen LO-Patienten [99]. Die im negativen Bereich lokalisierte EZG könnte durch den säkularen Trend mit Größenzunahme von Generation zu Generation erklärbar sein. Der Vergleich der Größen in den Wachstumsdaten von Prader [140], Hesse [130] sowie Reinken [139] bekräftigen diese Annahme.

Kritisch muss an dieser Stelle die Erfassung der Elternzielgröße erwähnt werden. Die Körperhöhe der Eltern wurde, wenn möglich, in der Sprechstunde gemessen, ansonsten basierten Angaben über die Körperhöhe auf nicht objektivierbaren Informationen der Eltern. Es liegt die Vermutung nahe,

dass die Erwachsenen dazu tendieren könnten, ihre Körperlänge zu überschätzen und ihr Körpergewicht zu unterschätzen. Eine britische Studie konnte jedoch diese Vermutung nicht bestätigen und wies eine mittlere Abweichung der genannten von der tatsächlichen Körpergröße von weniger als 1 cm auf [144]. Ähnliche Aussagen konnten auch weitere Autoren treffen [145]. Exakte Abmessungen der Eltern sind von sehr großer Bedeutung, jedoch im klinischen Alltag oft nicht realisierbar. Berichte aus der Literatur demonstrieren, dass die Größenangaben der Eltern als orientierende Angaben durchaus ihre Anwendung in der klinischen Praxis zur Berechnung der EZG und damit zur Einschätzung des genetischen Wachstumspotentiales der Kinder finden können.

### **5.1.2.3 Prospektive Endgröße (Methode nach Bayler und Pinneau/ Projected Height)**

Zur Berechnung der prospektiven Endgröße der Kinder kamen die Methode nach Bayler und Pinneau, der die Skeletalterbestimmung nach Greulich und Pyle zu Grunde liegt, sowie die Methode zur Bestimmung der Endgröße anhand der Wachstumsperzentile (Projected Height) zum Einsatz. Eine einfache Handhabung mit schnell verfügbarem Ergebnis hat dazu beigetragen, dass die Methode nach Bayler und Pinneau heutzutage am häufigsten zur Bestimmung der prospektiven Endgröße herangezogen wird. Diese Methode ist das weltweit verbreitetste und anerkannteste Verfahren zur Skeletalterbestimmung, das trotz einiger Einschränkungen als relativ präzise, schnell erlernbar und im Vergleich zu anderen Methoden (Tanner-Whitehouse-Rus II (TW 2), Roche-Wainer-Thissen-Methode (RWT), Fels-Methode) als wenig zeitaufwendig gilt [146]. Der Greulich und Pyle-Atlas besteht aus repräsentativen Vergleichsaufnahmen der linken Hand der weißen nordamerikanischen Bevölkerung und ermöglicht eine geschlechtsspezifische Skeletalterbestimmung durch einen Vergleich zwischen dem angefertigten Röntgenbild und den Standards aus dem Atlas. Die Präzision der Methode nach Bayler und Pinneau ist im hohen Maße von der Erfahrung des Untersuchers mit der Bestimmung des Skeletalters abhängig. Dieser Problematik wurde in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen, indem die Auswertung der Röntgenbilder durch erfahrene Mitarbeiter der Abteilung der pädiatrischen Radiologie des Universitätskrankenhauses in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der pädiatrisch-endokrinologischen Abteilung erfolgte. Die Genauigkeit der prognostischen Endgröße nimmt mit dem Alter bzw. Skeletalter zu. Auch bei weitgehend exaktem Festlegen auf ein Skeletalter ist mit einer physiologischen Variationsbreite zu rechnen, mit Kenntnis derer verlässliche Aussagen über Skeletalterakzelerierung bzw. -retardierung getroffen werden können. Es bleibt jedoch ein methodischer Fehler von ca. 3-5 cm bei der Berechnung der prospektiven Endgröße zu beachten.

Im hier vorliegenden Patientenkollektiv bestanden keine gravierenden Differenzen bezüglich der sozioökonomischen, umweltbedingten sowie ernährungsphysiologischen Gegebenheiten, so dass der Einfluss dieser in der Literatur beschriebenen Faktoren auf die Skelettreifungsgeschwindigkeit [129, 147-148] weitestgehend ausgeschlossen werden kann.

Während die Methode nach Bayler und Pinneau eine in der Literatur umfassend untersuchte und angewandte Methode darstellt, lassen sich zur Exaktheit der Methode zur Bestimmung der Endgröße anhand der Wachstumsperzentile (Projected Height) aus der Literatur keine validen Aussagen erheben. Unter der Voraussetzung, dass das Wachstum ab dem zweiten Lebensjahr bis zum Erreichen der Endgröße auf einem Perzentilenkanal verbleibt, kann durch die Projektion oder das Weiterverfolgen dieser Perzentile bis zum Erwachsenenalter die voraussichtliche Größe geschätzt werden [135]. Diese Methode setzt ein paralleles Wachstum entlang der individuellen Perzentile voraus und ermöglicht dem Praktiker, ohne großen Aufwand durch das Auftragen der bekannten Größen in die Wachstumsperzentile die wahrscheinliche Endgröße zu ermitteln. Um präzisere Aussagen zu treffen, sollte beim Abweichen des Skelettalters von dem chronologischen Alter der Perzentilenkanal bezogen auf das Skelettalter herangezogen werden.

Der von der Norm abweichende Patient hingegen lässt sich nicht ohne weiteres in ein vorgegebenes Schema einordnen bzw. einem vorgegebenen Wachstumskanal zuordnen. Abhängig von der klinischen AGS-Form, Grad der Hyperandrogenämie, Alter bei Diagnosestellung sowie Therapieform können Wachstumsverläufe der Kinder mit AGS variieren [16, 60]. Unklar bleibt die Frage, in wieweit frühdiagnostizierte, optimal kontrollierte und eingestellte AGS-Patienten eine Annäherung an das Wachstumsverhalten gesunder Kinder zeigen und damit die Voraussetzung für ein perzentilengerechtes Wachstum aufweisen. Die Ungenauigkeiten sind bei dieser Methode zu bedenken. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse mit dieser Methode müssen bei ausgewachsenen Kindern abschließend evaluiert werden.

Bei der größeren Anzahl der gescreenten Kinder aus dem Patientenkollektiv wurde die Erwachsenengröße bzw. Wachstumsdifferenz mittels Projected Height (Perzentilenmethode) bestimmt. Die meisten Patienten vor der Einführung des Screenings hatten jedoch Ihre Endgröße bereits erreicht und lieferten damit die zuverlässigsten Ergebnisse. Um einen methodischen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse zu minimieren, berechneten wir für die Patienten aus der Vorscreening-Gruppe mit bereits erreichter Endgröße und perzentilenparallelem Wachstum retrospektiv die Wachstumsdifferenz mittels Projected Height. Der statistische Vergleich gelang bei 12 Patienten und zeigte zwischen diesen beiden Methoden keine signifikanten Unterschiede. Im

Weiteren konnte bei 13 Kindern die Wachstumsdifferenz sowohl mit der Methode nach Bailey und Pinneau als auch mit der Perzentilenmethode bestimmt werden, ebenfalls ohne statistische Differenzen. Zusätzlich bestanden innerhalb der Screening-Gruppen keine statistischen Unterschiede zwischen den Wachstumsdifferenzen, die jeweils mit zwei unterschiedlichen Methoden bestimmt wurden. Zusammenfassend konnten wir in unserem Patientenkollektiv keine statistisch signifikanten Methodenunterschiede und damit Ihre Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse nachweisen. Ein Vergleich der vorliegenden Daten mit denen der veröffentlichten Literatur ist aufgrund seltener Anwendung der Perzentilenmethode erschwert. Es sei an dieser Stelle auf die geringen Fallzahlen hingewiesen, die keine Verallgemeinerung erlauben. Des Weiteren stellt die Pubertät bezüglich des Wachstums eine kritische Periode dar, in der Kinder mit AGS einen Perzentilenverlust erlangen können. Nach wie vor erlauben die tatsächlich erreichten Endgrößen die validesten Aussagen bezüglich des Wachstums der Kinder.

## **5.2 Beurteilung von Wachstum**

Die Wachstumsanalyse erfasste 76 Patienten. Von diesen Kindern erreichten 24 ihre Endgröße. Bei den restlichen 52 Kindern, die noch nicht ausgewachsen waren, wurde die prospektive Endgröße bestimmt. Bei 22 Kindern kam die Methode nach Bailey und Pinneau und bei 30 Kindern die Perzentilenmethode zur Anwendung. Unter dem Begriff Erwachsenengröße wurden die Größen subsumiert, die sich aus Endgrößen und Wachstumsprognosen zusammensetzten. Um das unterschiedliche genetische Wachstumspotential zu berücksichtigen, wurde die Wachstumsdifferenz, die ein Maß für einen Größengewinn bzw. ein Größendefizit bezogen auf die genetisch determinierende Körpergröße darstellt, berechnet. Diese konnte nach der Formel Erwachsenengröße - EZG berechnet werden. Die Wachstumsdifferenz lässt das Wachstum der Kinder in Relation zur genetischen Wachstumspotenz und unabhängig von ethnischen Unterschieden beurteilen und wird im Folgenden zum Vergleich der Körpergrößen herangezogen.

### **5.2.1 Historische Vergleichskohorte**

Seitdem in den 50er Jahren durch die Therapie mit Glukokortikoiden die Morbidität und Mortalität der Kinder mit AGS beträchtlich gesenkt werden konnte, traten andere Zielsetzungen bei der alltäglichen Patientenbehandlung in den Vordergrund. Das Erreichen der normalen Erwachsenengröße und eine altersentsprechende Entwicklung stellten ab diesem Zeitpunkt ein wichtiges Therapieziel im klinischen Alltag dar und wurden als unabdingbare Voraussetzungen für eine optimale psychische und soziale Krankheitsbewältigung anerkannt. Die klinische Erfahrung mit

AGS sowie die Erforschung der molekulargenetischen Zusammenhänge haben mit der Zeit wesentlich zum besseren Verständnis der Krankheit sowie zur Optimierung der Therapie und Therapieüberwachung beigetragen.

So zeigte die retrospektive Untersuchung von 34 erwachsenen AGS-Patienten in Berlin, die vor 1990 behandelt wurden, eine Körpergröße von  $155 \pm 7,5$  cm bei Frauen ( $-1,93$  SDS) sowie von  $161 \pm 6,7$  cm ( $-2,98$  SDS) bei Männern [149]. Die männlichen Patienten lagen durchschnittlich 15 cm, die weiblichen Patienten 9 cm unter der erwarteten Elternzielgröße und wiesen damit deutliche Wachstumsdefizite auf. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit SV lag bei 11,3 Jahren und bei der LO-Form bei 27,2 Jahren. Die Therapiemöglichkeiten erstreckten sich von der Prednisolon/Hydrokortison-Monotherapie über Kombinationen aus Prednisolon/Hydrokortison und Dexamethason sowie bei SW-Form Prednisolon/Hydrokortison und Fludrokortison aus. Manche Patienten wurden mit einer Dreierkombination aus Hydrokortison, Fludrokortison und Dexamethason behandelt.

Im Vergleich dazu erreichten die älteren Patienten dieser Studie, die bereits ausgewachsen waren, eine Körpergröße von durchschnittlich  $163,09$  cm ( $-1,44 \pm 1,17$  SDS), wobei Männer im Mittel  $169,49$  cm ( $-1,68 \pm 1,13$  SDS), Frauen  $159,25$  cm ( $-1,29 \pm 1,20$  SDS) groß waren. Die mittlere Wachstumsdifferenz, d. h. der Größenverlust in Bezug auf die genetische Zielgröße betrug  $-6,13$  cm. Die Jungen lagen durchschnittlich  $7,1$  cm, die Mädchen  $4,35$  cm unter der erwarteten Elternzielgröße.

Betrachtete man die neue Generation der Kinder, die durch das Neugeborenencreening diagnostiziert wurde, so wiesen männliche Patienten mit der durchschnittlichen Wachstumsdifferenz von  $0,02 \pm 1,31$  SDS/  $-0,21 \pm 8,82$  cm sowie weibliche Patienten mit  $-0,11 \pm 0,90$  SDS/  $-0,76 \pm 6,06$  cm eine deutlich günstigere Wachstumsprognose auf als die vorangegangene Generation.

### **5.2.2 Wachstumsanalyse**

Bei der Gesamtheit aller 72 Patienten, bei denen die Wachstumsdifferenz zu errechnen war, konnte ein mittlerer Wert von  $-0,48 \pm 1,10$  SDS ermittelt werden. Damit lag die Wachstumsdifferenz unserer Patienten innerhalb der ersten Standardabweichung. Ein Vergleich der Daten der vorliegenden Arbeit mit denen der veröffentlichten Literatur lässt beobachten, dass die meisten Arbeiten über eine mittlere Endgröße bzw. Wachstumsdifferenz unterhalb der ersten Standardabweichung berichten [59, 82, 86, 89, 96, 98, 102]. Eine Metaanalyse der Publikationen über das Wachstum bei Kindern mit AGS zeigte bei 561 Patienten eine mittlere Erwachsenengröße von  $-1,37$  SDS, wobei das

Wachstumsdefizit, das von 204 Kindern berechenbar war, im Gesamtkollektiv  $-1,21$  SDS, bei Mädchen  $-1,24$  sowie bei Jungen  $-1,57$  SDS betrug [96]. Ähnliche Ergebnisse mit einer Erwachsenengröße der Mädchen von  $-1,25$  SDS und Jungen von  $-1,55$  SDS wurden in einer zusammenfassenden Analyse des Wachstums bei 341 AGS-Patienten aus 5 europäischen Ländern demonstriert [60].

Einige sowohl ältere als auch aktuelle Arbeitsgruppen berichteten über die Endgröße der AGS-Kinder, die zwischen der  $-1,5$  und  $-2$  Standardabweichung [16, 59, 84, 87, 91, 93, 150] sowie im Bereich unterhalb der zweiten Standardabweichung [90] lag. Divergierende Ergebnisse könnten in der Heterogenität der Gruppen bezüglich der Patientenanzahl, der unterschiedlichen Referenzwerte, Diagnosestellung, Therapien sowie Therapieüberwachung seine Begründung finden. Einige Beispiele aus der Literatur korrespondieren gut mit unseren Ergebnissen.

In der Münchener Studie um Bonfig erreichten 125 untersuchte Patienten eine Wachstumsdifferenz innerhalb der ersten Standardabweichung. Diese betrug bei SV-Patientinnen  $-0,6 \pm 1,0$  SDS versus  $-0,6 \pm 0,9$  SDS bei SW-Patientinnen sowie  $-1,1 \pm 0,9$  SDS bei SV-Jungen versus  $-0,9 \pm 0,9$  SDS bei SW-Jungen. Patienten mit SW-AGS wurden im Schnitt mit 0,3 Jahren diagnostiziert, während Patienten mit SV-AGS durchschnittlich im Alter von 2,2 Jahren auffielen. Die Mehrheit dieser Kinder (92 Patienten) erhielt Hydrokortison, die restlichen 33 Patienten wurden mit Prednison behandelt. Bei Vorliegen eines Mineralkortikoidmangel wurde zusätzlich mit  $9\alpha$ -Fludrokortison substituiert [116].

Eine weitere italienische Arbeitsgruppe um Paganini mit einem Patientenumfang von 50 Kindern mit 21-Hydroxylase-Defekt zeigte eine Endgröße von  $-0,41 \pm 1,4$  bei Patienten mit SW-AGS,  $-0,01 \pm 1,9$  bei SV-Patienten sowie  $-0,01 \pm 2,3$  SDS bei LO-Patienten. Kinder mit klassischem AGS wurden während der neonatalen Periode oder in den ersten Lebensjahren diagnostiziert, während Kinder mit LO-AGS-Form erst im Kleinkindesalter auffällig wurden. Die mittlere Substitutionsdosis von Hydrokortison bewegte sich zwischen  $18 - 20,2$  mg/ m<sup>2</sup>/Tag und war bei Kindern mit klassischen AGS-Formen signifikant höher als bei Kindern mit LO-AGS ( $13,3 \pm 4,9$  mg/ m<sup>2</sup>/Tag). Die Therapieanpassung basierte auf den klinischen, auxologischen sowie endokrinologischen Parameter (17-OHP, Androstendion, PRA) [103]. Zu ähnlich guten Ergebnissen kamen noch andere Autoren und konstatierten bei Patientenkollektiven von 44 bis 55 Patienten Wachstumsdifferenzen im Bereich der ersten negativen Abweichung [81, 94-95, 99].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wie auch Ergebnisse einer Reihe anderer Autoren wirken der bisher dominierenden Meinung vieler Autoren über das suboptimale Wachstum der Kinder mit AGS

durch 21-Hydroxylase-Defekt entgegen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass eine Vielzahl von Wachstumsstudien die Erwachsenengröße zur Beurteilung des Wachstums ohne Bezug zum genetischen Wachstumspotential verwendet. Wie aus unseren Daten zu ersehen ist, lag auch die durchschnittliche EZG unserer Patienten mit  $-0,54 \pm 0,94$  SDS im negativen SDS Bereich, so dass unter Berücksichtigung der EZG die ungünstige Wachstumsprognose relativiert wird. Welche Einflussfaktoren zur weiteren Verbesserung der Wachstumsprognose dieser Kinder beitragen können, soll im Weiteren diskutiert werden.

### **5.2.2.1 Klinische Formen und geschlechtsspezifische Differenzen**

Aufgrund der unterschiedlichen Schwere der enzymatischen Beeinträchtigung sowie differentem Alter bei der Diagnosestellung ist davon auszugehen, dass die Hyperandrogenämie mit ihren negativen Folgen auf das Wachstum bei klinischen AGS-Formen variiert und dementsprechend für die unterschiedlichen Wachstumsverläufe der Kinder verantwortlich sein kann. Um Auswirkungen der Hyperandrogenämie zu erfassen, verglichen wir das chronologische Alter mit dem Skeletalter zum Zeitpunkt der letzten Skeletalterbestimmung. Der Vergleich zeigte für die Gesamtheit unserer Patienten einen hochsignifikanten Unterschied als Zeichen einer Skeletalterakzelerierung. Dieser konnte für alle klinischen AGS-Formen reproduziert werden. Bei SV-Patienten war das signifikante Ergebnis vor allem durch die Jungen, bei LO-Patienten durch die Mädchen verursacht.

Die vorliegenden Ergebnisse sind im Einklang mit anderen Publikationen, die als Zeichen der Hyperandrogenämie über ein akzeleriertes Skeletalter bei beiden klinischen AGS-Formen berichten [23, 60, 98]. Die Arbeitsgruppe um Van der Kamp fand ein Maximum der Skeletalterakzeleration im präpubertalen Lebensabschnitt [98], während Patienten aus der großen multizentrischen Studie von Hargitai et al. bereits ab dem Alter von 2-3 Jahren eine durchgehend akzelerierte Skeletalterentwicklung aufwiesen [60]. Auch die Prädominanz der SV-Patienten, vor allem der Jungen, unter den Kindern mit akzeleriertem Skeletalter kann als Zeichen einer verspäteten Diagnosestellung mit daraus resultierenden erhöhten Androgenspiegel übereinstimmend hervorgehoben werden [23, 60, 98].

Die Bedeutung des Neugeborenen Screenings sollte sich gerade bei SV-Patienten in der Verminderung der Hyperandrogenämie und ihren Folgen widerspiegeln. In der Tat war im hier vorliegenden Patientenkollektiv bei gescreenten Kindern das chronologische Alter sowohl bei Patienten mit SW- als auch mit SV-AGS von dem Skeletalter nicht signifikant unterschiedlich. Auch andere Studien bestätigten dieses Ergebnis bei früh diagnostizierten Kindern [102]. Diese Daten betonen die Bedeutung der früheren Diagnose und Therapieinitiierung auf die

Hyperandrogenämiefolgen wie Akzelerierung und damit Beeinflussung des Wachstums von AGS-Patienten.

Nach klinischen AGS-Formen separiert, erreichten interessanterweise LO-Patienten mit  $-0,75 \pm 1,13$  SDS die niedrigste Wachstumsdifferenz, gefolgt von Patienten mit SV-AGS mit  $-0,57 \pm 1,16$  SDS und SW-AGS mit  $-0,38 \pm 1,09$  SDS. Bei Betrachtung der Mediane lagen Jungen mit ihren Wachstumsdifferenzen bei allen Phänotypen unterhalb der Größen der Mädchen. Wenngleich diese Unterschiede keine statistische Signifikanz aufweisen, spiegeln sie in ihrer Tendenz die physiologischen Vorgänge wider.

Die veröffentlichten Daten zum Wachstum der Kinder mit AGS berichteten bei LO-Patienten in der Regel von Erwachsenengrößen, die zwar unterhalb des Bevölkerungsstandards, jedoch oberhalb der Größen der Kinder mit klassischem AGS liegen [16, 59, 81, 99].

Folgende Gründe könnten für die niedrige Erwachsenengröße der LO-Patienten herangezogen werden. Es handelt sich mit 9 Kindern mit vorhandener Wachstumsdifferenz um eine geringe Anzahl der LO-Patienten, die keine Verallgemeinerung erlauben. Theoretisch könnte aufgrund ähnlicher klinischer Präsentation eine Verwechslung vor allem männlicher LO- mit SV-Patienten vorliegen. Diesem Argument können wir durch die molekulargenetische Untersuchung entgegenwirken, die eine eindeutige Zuordnung der Jungen zum SV- und LO-AGS ermöglichte. Bei 2 der 9 LO-Patientinnen wurden de novo Mutationen nachgewiesen, die eine sichere molekulargenetische Zuordnung erschwerten.

Des Weiteren weisen zwar die LO-Patienten im Vergleich zu Patienten mit SW- und SV-AGS meist eine geringer ausgeprägte 21-Hydroxylase-Beeinträchtigung auf [127], dennoch sind sie aufgrund der meist erst ab dem Kleinkindesalter gestellten Diagnose den erhöhten Androgenwerten ausgesetzt [100]. Dies wird durch die statistisch relevante akzelerierte Skelettalterentwicklung unterstrichen, die auch bei LO-Patienten der hier vorliegenden Studie nachweisbar war. Möglicherweise spielt auch die fehlende oder spät eingeleitete Behandlung der Kinder mit LO-AGS eine Rolle. Eine frühzeitige Substitutionstherapie bei symptomatischen LO-Patienten vermag die Skelettalterakzelerierung zu beheben und die Endgrößenprognose dieser Kinder signifikant zu beeinflussen [16, 100]. Die Arbeitsgruppe um Weintrob betonte daher die Notwendigkeit der Therapieinitiierung mindestens ein Jahr vor dem Pubertätseintritt [100]. Wichtig in diesem Zusammenhang erscheint für alle klinischen AGS-Formen neben der bereits erwähnten individuellen peripheren Androgensensitivität [16] auch der Einfluss der Compliance auf das Wachstum der Kinder [84]. So konnte Grigorescu-Sido bei Patienten mit mangelnder Compliance einen statistisch bedeutsamen Endgrößenverlust im

Vergleich zu den Patienten mit guter Compliance aufzeigen [84]. Dagegen konnte Eugster bei 65 AGS-Patienten nur einen tendenziellen, statistisch jedoch nicht relevanten Einfluss der guten Compliance auf die Erwachsenengröße darstellen [96]. Bedeutend in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass es keine einheitlichen objektiven Kriterien zur Beurteilung der Compliance gibt. Während Grigorescu-Sido eine gute klinische und hormonelle Einstellung sowie anamnestisch regelmäßige Medikamenteneinnahme über mehr als 50 % der Beobachtungszeit zur Beurteilung hinzuzieht, verlässt sich die Arbeitsgruppe um Eugster auf die subjektiven Angaben der behandelnden Ärzte. Ebenso wurden die Patienten durch den behandelnden Arzt der pädiatrisch-endokrinologischen Abteilung neben laborchemischen Kontrollen mittels genauer Anamnese als gut oder schlecht compliant eingestuft. Eine allgemeingültige Definition der guten Compliance könnte in Zukunft deren Beurteilung und Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien erleichtern. Als eine weitere Einschätzungshilfe für Compliance im klinischen Alltag könnte die Prozentanzahl der erhöhten 17-OHP-Werte im Speichel dienen. Als weiterer möglicher Grund für die geringere Endgröße der LO- wie auch SV-Patienten könnte ein vorzeitiger Pubertätseintritt aufgrund der Einwirkung hoher Androgenkonzentrationen sowie konsekutiver Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse darstellen [17, 111]. In der Literatur gibt es Hinweise, dass Kinder mit vorzeitiger Pubertät trotz adäquater Substitutionstherapie mit Hydrokortison eine Erwachsenengröße unterhalb des genetischen Potentials erreichten [100]. Bei diesen Patienten sollte GnRH zusätzlich zur Substitutionstherapie zur Anwendung kommen [5, 111]. Dieser Therapieansatz trägt über das verlängerte Pubertätswachstum zu höheren Erwachsenengrößen der Kinder bei [99]. Der Therapieerfolg scheint umso größer zu sein, je geringer das Skeletalter bei Therapieinitiierung ist [151]. In der vorliegenden Kohorte erfolgte bei LO-Patienten mit vorzeitigem Pubertätseintritt keine GnRH-Therapie.

Neben der Dauer der pubertären Wachstumsphase sowie dem Alter bzw. Skeletalter beim Pubertätseintritt könnte die pubertäre Wachstumsgeschwindigkeit in Bezug auf die Erwachsenengröße bedeutsam sein. Wie eine große multizentrische Studie zeigen konnte, wiesen Kinder mit AGS einen im Vergleich zur Standardpopulation früheren und relativ geringen, im niedrig normalen Bereich liegenden Pubertätswachstumsschub auf [60]. In der multizentrischen kanadischen Studie von Muirhead mit 54 AGS-Patienten war bei allen Patienten eine supprimierte Wachstumsgeschwindigkeit während der Pubertät nachweisbar [102]. Eine Studie aus München mit großem Patientenkollektiv von 125 Kindern konstatiert neben einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit klassischem AGS und einem früheren Pubertätsbeginn bei allen Jungen einen signifikant frühen Pubertätsstart bei SV- im Vergleich zu SW-Jungen [116].

Andere Autoren berichten über eine suboptimale Wachstumsgeschwindigkeit in der Pubertät bei jedoch rechtzeitigem Pubertätseintritt und adäquater Pubertätsmerkmalentwicklung [82, 92, 98] oder sogar über einen fehlenden Wachstumsschub bei beiden klassischen AGS-Formen [84]. Insbesondere die Jungen und vor allem diejenigen mit SV-AGS wiesen eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit während der Pubertät auf [98]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Rasat, die vor allem bei Jungen einen statistisch signifikant verminderten pubertären Wachstumsschub nachweisen konnte [92]. Die bei männlichen Patienten tendenziell niedrigeren Erwachsenengrößen im Vergleich zu weiblichen Patienten könnten in diesen Ausführungen ihre Begründung finden. Die Autoren erklärten diese Beobachtungen mit den Glukokortikoideffekten auf die hypothalamisch-hypophysäre-IGF-1-Achse [92]. Hargitai fand bei 62 AGS-Patienten in der Pubertät im Vergleich zur Kontrollpopulation erniedrigte IGF-1-Werte bei Beurteilung der Daten in Bezug auf das Skeletalter, wobei zu beachten ist, dass sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen eine Akzelerierung des Skeletalters vorlag [121]. In der Literatur gibt es Hinweise, dass das akzelerierte Skeletalter beim Pubertätseintritt den pubertären Wachstumsschub negativ beeinflusst [152]. Die SV-Patienten wiesen im Vergleich zu anderen Kindern ein am meisten akzeleriertes Skeletalter beim Pubertätsbeginn auf [98, 116], ein Phänomen, das durch eine übermäßige Androgeneinwirkung während der Kindheit erklärt wird [95]. Die Folge könnte ein verminderter pubertärer Wachstumsschub mit konsekutiver Verschlechterung der Wachstumsprognose bei SV-Patienten sein.

Nicht zu vernachlässigen ist der psychosoziale Aspekt der Pubertät, der diesen Altersabschnitt zur kritischen Periode in Behandlung der Kinder mit AGS macht. Aufgrund der bekannten Tendenz zur Unabhängigkeit könnte die Kontrolle der Eltern über die Jugendliche, v.a. bezüglich der Therapiecompliance nachlassen, die in Kombination mit dem Bestreben der Kinder „normal“ bzw. so wie die Gleichaltrigen zu sein und die Krankheit zu negieren in einer inadäquaten Therapieführung zu resultieren vermag [153]. Im Wissen um diese altersspezifischen Gegebenheiten könnte auf der anderen Seite die Therapieführung so streng konzipiert sein, dass möglicherweise eine Verminderung der Sexualhormone und damit ein reduzierter Wachstumsschub resultiert. In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Pubertät der Kinder nicht untersucht, so dass diese Ausführungen rein hypothetisch bleiben.

Neben der Pubertät wird auch das Säuglingsalter zu den bedeutenden Wachstumsphasen mit größter Wachstumspotenz gezählt. Einige Autoren konstatierten eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit im Säuglingsalter [92, 94, 102]. Das in diesen Wachstumsphasen entstandene Wachstumsdefizit kann, vermutlich nur in einem sehr geringen Umfang, im weiteren

Verlauf der Entwicklung wieder aufgeholt werden und resultiert, abgesehen von wenigen Beispielen in der Literatur [102], in einer verminderten Endgröße [82, 92, 94, 98].

Ein weiterer, in der Literatur kontrovers diskutierter Grund für eine tendenziell verminderte Erwachsenengröße der SV-Patienten könnte die Substitutionstherapie mit Mineralkortikoiden darstellen. Der Mangel an Mineralkortikoiden ist klinisch nicht immer augenscheinlich und kann sich lediglich in der erhöhten PRA manifestieren. Durch die Hypovolämie wird nicht nur das Renin-Angiotensin-System sondern auch die hypothalamisch-hypophysäre Achse stimuliert, so dass vermehrt Antidiuretisches Hormon (ADH) aus dem Hypothalamus freigesetzt wird. ADH wirkt mit CRH synergistisch und kann durch die vermehrte ACTH-Sekretion aus der Hypophyse zur Erhöhung der Androgenkonzentration im Serum beitragen [154]. Früher erfolgte eine strenge Trennung zwischen SV- und SW-Patienten, wobei nur die letzteren einer Therapie mit Mineralkortikoiden zugeführt wurden. Nachdem Hinweise aufkamen, dass auch SV-Patienten einen subtilen Mineralkortikoidmangel haben könnten, wurde eine Empfehlung zur Substitution auch dieser Patienten abgegeben [25]. Die Normalisierung der Salzbalance im Körper mittels Mineralkortikoidsubstitution mit altersentsprechenden PRA-Werten wurde als eine wichtige Voraussetzung für ein optimales Wachstum konstatiert [99, 128]. Balsamo et al. stellte in seiner Studie eine negative Korrelation zwischen dem Alter bei der Initiierung der Mineralkortikoidtherapie bei SW- und SV-Patienten und der Erwachsenengröße fest [99]. Eine holländische Studie um Van der Kamp konnte den Benefit einer Salzsupplementierung im ersten Lebensjahr auf das Längen-SDS im 2. Lebensjahr sowie auf die Wachstumsdifferenz zeigen [98]. Andere Autoren dagegen konnten bei Kindern mit der einfachen virilisierenden AGS-Form nach der Unterbrechung der Fludrokortison-Behandlung für den Zeitraum von 6 Monaten keine Veränderungen bezüglich der Größen-SDS für das chronologische Alter sowie für die laborchemischen Daten darlegen. Allerdings ist die Patientenzahl von 9 Kindern zu gering sowie der Zeitraum von 6 Monaten zu klein, um zuverlässige Aussagen zu treffen [106].

In der Literatur zeigt sich trotz der überwiegenden Tendenz zu niedrigeren Erwachsenengrößen bei SV-Patienten und günstigeren Wachstumsprognosen bei LO-Patienten eine größere Übereinstimmung der Autoren in der Feststellung, dass die klinische Ausprägungsform des AGS eine untergeordnete Rolle für die Erwachsenengröße der Kinder spielt [16, 20, 59-60, 84-88, 93, 95, 101, 103-105, 116]. Der Versuch, den Einfluss der klinischen Formen auf das Wachstum zu analysieren, kann zum großen Teil durch die Heterogenität der molekulargenetischen Veränderungen erschwert sein [155-156]. Obwohl diese drei klinischen Formen in der Literatur als unterschiedliche Manifestationen beschrieben werden, sollte man betonen, dass es sich dabei um ein kontinuierliches

Spektrum mit fließenden Übergängen handelt. Der klinische Verlauf der Erkrankung wird entscheidend über die Restaktivität der 21-Hydroxylase-Aktivität bestimmt [127]. Darüber hinaus erschwert die variable Androgensensitivität der peripheren Organe jedes einzelnen Patienten die klare Zuordnung des Wachstumsverhaltens zu den klinischen AGS-Formen [29].

Unabhängig von den klinischen AGS-Formen ist zusammenfassend also denkbar, dass eine frühe Diagnose mittels Screening und damit eine adäquate Therapie zur Verminderung der Hyperandrogenämiefolgen und dadurch zur Normalisierung des Wachstumsverhaltens mit Verbesserung der Endgrößenprognose der AGS-Patienten führen könnte. Eine wichtige Maßnahme in diesem Zusammenhang ist neben regelrechtem Wachstum im Säuglingsalter die Vermeidung der vorzeitigen Pubertät sowie Gewährleistung des regelrechten pubertären Wachstumsverlaufs. Eine größere Aufmerksamkeit sollte den Jungen gewidmet werden, wenngleich zu erwarten ist, dass die tendenziellen geschlechtlichen Unterschiede durch die Screeninguntersuchung nicht mehr augenscheinlich sein werden. Inwieweit Mineralkortikoide durch die Reduktion des ACTH und der konsekutiven Verminderung des Glukokortikoidbedarfs das Wachstum der Kinder positiv zu beeinflussen vermögen [50], konnte bis jetzt in Studien nicht definitiv geklärt werden [29, 59, 84-85, 87-88, 103].

### **5.2.2.2 Bedeutung der frühen Diagnose/ des Screenings**

Eines der Ziele des Neugeborenen Screenings stellt die frühzeitige Diagnose dar. Das Alter bei Diagnosestellung in unserem Patientenkollektiv unterschied sich insbesondere bei Kindern mit der einfach virilisierenden AGS-Form vor versus nach dem Screening hoch signifikant. Vor der Einführung des Screenings wurden unsere SV-Patienten durchschnittlich mit  $5,64 \pm 3,92$  Jahren diagnostiziert, wohingegen die Diagnosestellung durch das Screening bereits mit  $0,02 \pm 0,05$  Jahren erfolgte. Kinder mit SW-AGS wurden durch das Screening mit  $0,01 \pm 0,01$  im Vergleich zu  $0,03 \pm 0,03$  Jahren vor der Screening-Ära zwar früher diagnostiziert, jedoch erwies sich dieser Unterschied nicht als statistisch signifikant. Es konnte gezeigt werden, dass Jungen mit SW ( $0,06 \pm 0,03$  versus  $0,01 \pm 0,02$  Jahren) und Mädchen mit SV-AGS ( $4,01 \pm 4,27$  versus  $0,03 \pm 0,06$  Jahren) durch das Screening deutlich früher entdeckt werden. Aufgrund eines einzelnen Jungen mit SV-AGS in der Gruppe der gescreenten Kinder konnte für diese Gruppe keine statistische Berechnung erfolgen. Das Alter bei Diagnosestellung bei Mädchen mit SW-AGS zeigte mit  $0,003 \pm 0,01$  versus  $0,001 \pm 0,01$  Jahren eine Tendenz zur noch früheren Diagnose durch das Neugeborenen Screening. In dieser Patientengruppe hat das Screening keinen statistisch bedeutsamen Einfluss auf das Alter bei Diagnosestellung genommen.

Diese Ergebnisse bekräftigen die Daten aus der Literatur. Nach den bisherigen internationalen Screeningverfahren liegt das mittlere Alter bei der Diagnose durch das Screening deutlich unter dem Alter bei Diagnose aufgrund klinischer Symptome. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung durch das Screening erstreckt sich von 2 bis 12 Lebenstagen [8, 11, 43, 46, 62, 157]. So war das mittlere Alter bei Diagnosestellung in Schweden bei betroffenen Jungen 9 Tage im Vergleich zu 21 Tagen vor dem Screening. Die Zeitspanne bis zur korrekten Geschlechtszuweisung bei AGS-Mädchen konnte von durchschnittlich 23 auf 3 Tage verkürzt werden [157]. Über ähnliche Resultate aus Holland mit Behandlungsbeginn bei gescreenten Kindern durchschnittlich am 7. versus am 14. Lebenstag bei nicht gescreenten Kindern berichtete die Arbeitsgruppe um van der Kamp [43]. Auch Brosnan und seine Kollegen konnten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen vor allem bei Jungen mit SW-AGS ein signifikant verkürztes Zeitintervall bis zur Diagnosestellung belegen (12 versus 26 Tage) [62]. Während der früherer Diagnosezeitpunkt mittels Screening unumstritten erscheint, ist die Literatur zum Vergleich des Diagnosezeitpunktes zwischen verschiedenen klinischen AGS-Formen vor versus nach dem Screening unserem Wissen nach lückenhaft.

Ein weiterer positiver Aspekt des Neugeborenen Screenings, der in mehreren internationalen Studien gut belegt ist, liegt darin begründet, dass das zahlenmäßige Überwiegen der Mädchen vor der Einführung des Screenings, abgesehen von wenigen Ausnahmen nach der Screeningeinführung, nicht mehr nachweisbar ist. Dieser Umstand wird dadurch erklärt, dass die Mortalität der äußerlich unauffälligen Jungen durch die frühe Diagnosestellung vor dem möglichen Eintreten der metabolischen Krise und rechtzeitig eingeleiteter Behandlung gesenkt werden konnte. Die Literatur hinsichtlich der Geschlechtsverteilung der im Neugeborenen Screening diagnostizierten Kinder ergibt ein zum größten Teil einheitliches Bild und konstatiert gemäß dem autosomal-rezessiven Vererbungsgang ein Verhältnis von Mädchen zu Jungen von ca. 1:1 [8-11, 23, 40, 43]. Allerdings gibt es wenige Beispiele wie z.B. das Screeningprogramm in der Emilia Romagna Region in Italien, bei dem das Verhältnis zu Gunsten der Jungen ausfällt [40, 62].

In unserem Patientenkollektiv war das Geschlechtsverhältnis vor der Einführung des Neugeborenen Screenings 1: 1,14 und betrug in der Gruppe der gescreenten Kinder 1:1,77 zu Gunsten der weiblichen Patienten. Der Grund für die fehlende Geschlechtsangleichung dürfte in der nicht populationsbezogenen Selektion des Patientenkollektivs liegen. Möglicherweise könnte die Dominanz der Mädchen auch darauf hinweisen, dass nicht alle asymptomatischen, im Screening identifizierten weiblichen Patienten zum späteren Zeitpunkt klinische Symptome entwickeln würden.

Zusammenfassend geht sowohl aus diesen Daten als auch aus den Ergebnissen der Screening-Programme die Bedeutung des Screenings insbesondere im Hinblick auf den früheren Zeitpunkt der Diagnosestellung eines AGS hervor. Am meisten profitieren SV-Patienten, die ohne eine Screeninguntersuchung erst ab dem Kleinkindesalter diagnostiziert und behandelt werden würden. In der Gruppe der SW-Patienten werden insbesondere die Jungen durch das Screening früher, vor allem vor dem Eintreten der potentiell lebensbedrohlichen metabolischen Entgleisung diagnostiziert. Somit wäre unter anderem eine Senkung der höheren Mortalität der männlichen Patienten mit Salzverlust im Vergleich zu phänotypisch identischen Mädchen zu erwarten [10]. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung bei SW-Mädchen wird vom Screening nicht wesentlich verändert, jedoch gehören diese Kinder aufgrund des veränderten Genitale in der Regel zu den Patienten, die ohnehin unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert und einer adäquaten Substitutionstherapie zugeführt werden. Dennoch heben einige Autoren hervor, dass auch AGS- Patientinnen aufgrund einer nur geringgradigen Virilisierung der klinischen Diagnose entgehen können [10-11, 23, 43, 60].

Nachdem der Zusammenhang zwischen dem Screening und dem Alter bei Diagnosestellung untersucht wurde, stellte sich die Frage nach einer möglichen Assoziation zwischen der früheren Diagnose und der verbesserten Erwachsenengrößenprognose. Mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung konnte in dieser Studie eine vergrößerte Wachstumsdifferenz bzw. verminderte Erwachsenengröße festgestellt werden. Insbesondere SV-Patienten mit der Diagnosestellung vor dem dritten Lebensmonat wiesen mit  $-0,22 \pm 1,29$  SDS im Vergleich zu  $-1,05 \pm 0,81$  SDS der später diagnostizierten Kindern eine statistisch bessere Wachstumsprognose auf. Die Gesamtgruppe der Kinder mit der Diagnosestellung vor dem dritten Lebensmonat zeigte mit  $-0,35 \pm 1,12$  SDS ein um 0,54 SDS besseres Wachstum als Patienten mit der Diagnosestellung nach dem dritten Lebensmonat mit einer durchschnittlichen Wachstumsdifferenz von  $-0,89 \pm 0,97$  SDS, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Im Weiteren wurden die Wachstumsdifferenzen der Kinder vor und nach der Einführung des Neugeborenencreenings miteinander verglichen. Sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei den einzelnen klinischen AGS-Formen wiesen die durch das Screening diagnostizierten Kinder eine statistisch signifikant geringere Wachstumsdifferenz und damit ein besseres Wachstum auf als diejenigen Kinder, die vor der Einführung des Neugeborenencreening klinisch auffielen. Die Gruppe der im Screening diagnostizierten Kinder erreichte eine Wachstumsdifferenz von  $-0,07 \pm 1,05$  SDS, SV:  $0,18 \pm 0,80$  SDS, SW:  $-0,15 \pm 1,13$  SDS im Vergleich zu  $-0,93 \pm 0,98$  SDS, SV:

-1,24 ± 1,04 SDS, SW: -0,75 ± 0,93 SDS der klinisch diagnostizierten Patienten. Bei geschlechtsdifferenter Betrachtung kann man vor allem die Jungen hervorheben, bei denen im Unterschied zu Mädchen die Wachstumsdifferenz vor versus nach der Einführung des Screenings signifikant unterschiedlich war (-1,07 ± 0,75 versus 0,02 ± 1,31 SDS). Ursächlich dafür könnte der deutlich frühere Diagnosezeitpunkt der Jungen durch das Screening angenommen werden. Laut diesen Ergebnissen scheinen in Bezug auf die Erwachsenengröße, insbesondere die SW-Jungen vom Screening zu profitieren. Obwohl es bei Diagnosestellung um Differenzen von Tagen geht, wird nicht nur die Mortalität der SW-Jungen reduziert [10, 60], sondern langfristig auch das Wachstum positiv beeinflusst. Eine Überprüfung des Benefits bezüglich der Wachstumsdifferenz vor versus nach dem Screening für die SV-Jungen gelang aufgrund geringer Patientenzahlen nicht. Allerdings konnte man in dieser Patientengruppe, wie eingangs erwähnt, einen positiven Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und der Wachstumsdifferenz erarbeiten, nach dem die Kinder umso besser gewachsen sind, je früher die Diagnose erfolgte. Durch die frühe Diagnose und rechtzeitig eingeleitete Therapie erhoffte man sich als Konsequenz eine Verminderung der Hyperandrogenämiefolgen und dadurch einen positiven Einfluss auf das Wachstum. Der positive Einfluss des Screenings auf die Folgen der Hyperandrogenämie konnte in unserer Studie durch die Abwesenheit der Skeletalterakzelerierung bei gescreenten Kindern mit SV- und SW-AGS gezeigt werden. Das erscheint vor allem vor dem Hintergrund bedeutsam zu sein, als dass Patienten mit SV-AGS, insbesondere die Jungen, vor dem Screening eine signifikante Skeletalterakzelerierung und die niedrigste Erwachsenengröße aufwiesen [81, 85, 87, 98-99]. Klinisch diagnostizierte Kinder mit SV-AGS hatten mit der Wachstumsdifferenz von -1,24 ± 1,04 SDS ein deutlich schlechteres Wachstum als SW-Patienten mit -0,75 ± 0,93 SDS. Die gescreenten SV-Patienten zeigten eine mit 0,18 ± 0,80 SDS bessere Wachstumsdifferenz als SW-Patienten, die eine Wachstumsdifferenz von -0,15 ± 1,13 aufwiesen. Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass durch das Screening detektierte SV-Patienten durch eine frühzeitig gestellte Diagnose ein besseres Wachstum aufweisen.

Über die Beziehung zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und Therapiebeginn sowie Wachstumsprognose existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben. Um den optimalen Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie deren Rolle hinsichtlich des Wachstums der Kinder zu analysieren, wurden zahlreiche Analysen mit unterschiedlichen Diagnosezeitpunkten durchgeführt. Übereinstimmend berichteten historische Publikationen über die Bedeutung der früheren Diagnose für das Wachstum der Kinder mit AGS. Sowohl die Arbeitsgruppe um Bergstrand als auch die um Klingensmith zeigten ein signifikant besseres Wachstumsverhalten bei Kindern mit der Diagnosestellung vor dem 6. Lebensjahr [20, 97].

Auch in den letzten Jahren publizierte Arbeiten betonten die Bedeutung der früheren Diagnose im Hinblick auf die Verbesserung der Wachstumsprognose. In der retrospektiven italienischen Studie, die 55 AGS-Patienten einschloss, zeigten Kinder, die vor dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurden, eine mit  $-0,42 \pm 0,79$  SDS deutlich geringere Wachstumsdifferenz im Vergleich zur mittleren Wachstumsdifferenz von  $-0,99 \pm 0,90$  SDS bei Kindern, bei denen AGS erst nach diesem Zeitpunkt festgestellt wurde [99]. Eine weitere Studie mit 93 AGS-Patienten demonstrierte den Benefit einer vor dem 21. Monat gestellten Diagnose mit der Verbesserung der Endgröße von  $-2,0 \pm 0,9$  auf  $-1,3 \pm 1,1$  SDS [85].

In der Metaanalyse der Publikationen von Eugster et al. konnte der positive Einfluss der frühen Diagnose bei 561 Kindern mit AGS eindrucksvoll belegt werden. Vor dem ersten Lebensjahr diagnostizierte Kinder wiesen mit einer durchschnittlichen Endgröße von  $-1,11$  SDS ein signifikant besseres Wachstumsverhalten auf als Kinder mit der Diagnosestellung nach diesem Zeitpunkt. Hier erreichte die mittlere Endgröße einen Wert von  $-1,61$  SDS [96].

Zusammenfassend lassen sich anhand der oben dargestellten Daten die Vorteile der früh gestellten Diagnose auf das Wachstum der Kinder mit AGS deutlich aufzeigen. Die Vorteile des Screenings kommen vor allem Kindern mit klassischem AGS zu Gute. Neben der frühzeitigen Erfassung der Patienten vor dem Eintreten der lebensbedrohlichen Komplikationen verhilft eine frühe Diagnosestellung Virilisierungserscheinungen, Pseudopubertas präcox und damit Wachstumsstörungen zu vermeiden sowie durch eine eindeutige Geschlechtszuweisung schwere psychosoziale Belastungen der virilisierten Mädchen und deren Familien zu verhindern.

In der Literatur gibt es wenige Angaben zur Häufigkeit der Diagnosestellung der Patienten mit LO-AGS durch das Neugeborenencreening. Angesichts einer hohen Inzidenz der LO-AGS-Form und mangelhafter Erfassung dieser Patienten im Screening, stellt das Neugeborenencreening bei diesem Patientengut keine effektive Diagnosemethode dar. In Texas konnten 87% der Kinder mit LO-AGS durch eine zweite, im Verlauf abgenommene Probe diagnostiziert werden [8]. Die Einführung des zweiten Screenings würde jedoch den eigentlichen Zielen eines AGS-Screenings widersprechen [48]. Auch die Kosten-Nutzen-Analyse erbrachte eine negative Bilanz des zweiten Screenings, bei dem im Vergleich zum ersten vor allem Kinder mit SV-AGS detektiert wurden [62]. Zu guter Letzt gibt es auch beim zweiten Screening keine Garantie, dass alle Kinder mit AGS entdeckt werden. Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass es sich bei LO-Kindern um Patienten mit einer milden Ausprägung des 21-Hydroxylase- Defektes handelt, die abgesehen von symptomatischen Fällen keiner Behandlung bedürfen [30, 50] und damit auch nicht die primäre Zielgruppe des Screenings

darstellen. Bei Zeichen der Hyperandrogenämie scheinen auch LO-Patienten von einer rechtzeitigen Diagnose und Therapie in Bezug auf ihr Wachstum zu profitieren [16, 100]. Die Arbeitsgruppe um Weintrob favorisierte daher die Einführung eines molekulargenetischen Screenings in Populationen mit erhöhter Inzidenz eines LO-AGS [100]. Auch bei der Durchführung eines AGS-Screenings darf der klinische Blick der Ärzte hinsichtlich der Beurteilung der Kinder auf AGS keinesfalls nachlassen. Des Weiteren muss die Nachsorge der im Screening oder klinisch aufgefallenen Patienten in einem kompetenten pädiatrisch-endokrinologischen Zentrum gewährleistet sein, um eine optimale Führung und Betreuung dieser Kinder zu gewährleisten.

### **5.2.2.3 Therapie**

Die Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden wird als wichtiger Einflussfaktor auf das Wachstum der Kinder mit AGS angesehen. Besondere Aufmerksamkeit verdienen Phasen des größten Wachstums, d.h. die ersten zwei Lebensjahre sowie die Pubertät.

Bezüglich der ersten Lebensjahre war in diesem Patientenkollektiv die Hydrokortisondosierung im ersten Lebensjahr mit  $21,48 \pm 8,33$  mg/m<sup>2</sup>/Tag signifikant höher als im zweiten Lebensjahr mit  $16,35 \pm 6,01$  mg/m<sup>2</sup>/Tag. Das steht im Einklang mit den Beobachtungen anderer Autoren [59, 81, 84, 94, 102]. Tendenziell war im ersten Lebensjahr eine höhere mittlere Hydrokortisondosierung bei Patienten mit Salzverlust, im zweiten bei Patienten mit AGS ohne Salzverlust zu erkennen, jedoch ohne statistische Relevanz. Die populäre Hypothese, dass SW- im Vergleich zu SV-Patienten in den ersten Lebensjahren mit höheren Hydrokortisondosen substituiert wurden, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Die Patienten mit LO-AGS wurden tendenziell mit niedrigeren Hydrokortisondosen substituiert, wie bereits aus anderen Studien bekannt [59, 85]. Des Weiteren ergaben sich keine bedeutsamen Differenzen in der Hydrokortisondosierung zwischen den Mädchen und den Jungen. Auch bei gescreenten Kindern war die Hydrokortisondosierung im ersten Jahr im Vergleich zum zweiten und den beiden ersten Jahren zusammen am höchsten, jedoch wurden im Screening aufgefallene Kinder in den oben genannten Zeiträumen mit signifikant niedrigeren Hydrokortisondosen behandelt als klinisch diagnostizierte Patienten. Dieser Unterschied war vor allem bei Kindern mit SV-AGS nachweisbar, jedoch nicht bei Patienten mit SW-AGS, trotz der vorhandenen Tendenz. Der Trend zur signifikant niedrigeren Hydrokortison-Dosierung bei gescreenten Kindern versus klinisch diagnostizierten Patienten setzt sich bis zur Pubertät fort und zeigt auch in diesen Lebensabschnitten (Kleinkindesalter, präpubertär) bei SW-Kindern keinen statistisch signifikanten Unterschied vor versus nach dem Screening. In der Pubertät wurden jedoch gescreente SW-Patienten mit signifikant niedrigeren Hydrokortisondosierungen von durchschnittlich

12,81 ± 3,11 mg/m<sup>2</sup>/Tag substituiert als vor dem Screening diagnostizierte SW-Patienten mit im Durchschnitt 18,90 ± 8,44 mg/m<sup>2</sup>/Tag.

Diese Ergebnisse können hypothetisch so gedeutet werden, dass durch einen rechtzeitigen Therapiebeginn durch das Screening und bei guter therapeutischer Führung auf hohe Hydrocortison-Dosen verzichtet werden kann. Eine Ausnahme bilden Patienten mit SW-AGS, die aufgrund pathophysiologischer Gegebenheiten mit einem größeren Enzymaktivitätsverlust, unabhängig vom Diagnosezeitpunkt relativ hohe Hydrocortisondosen zur adäquaten Suppression der Androgene benötigen. Bei diesen Patienten können insbesondere in den ersten zwei Lebensjahren aufgrund SW-Krisen oder interkurrenter Infektionen Hydrocortisondosen-Erhöhungen notwendig sein [105]. Ein weiterer Erklärungsversuch wäre der über Jahre gewonnene Wissenszuwachs über negative Effekte der hohen Hydrocortisondosierungen auf das Wachstumspotential sowie zunehmende Erfahrungen auf dem therapeutischen Gebiet, die zum Einsatz niedrigerer Hydrocortison-Substitutionsdosen bei in der letzten Zeit diagnostizierten bzw. gescreenten Kindern führte. Diese Vermutung bekräftigte die Metaanalyse der 18 Studien zum Wachstum der Kinder mit AGS, die einen historischen Trend zu niedrigeren Hydrocortisondosierungen dokumentierte [96]. Auch die Studie von Stikkelbroeck mit 48 SW-Patienten berichtete über deutlich niedrigere Hydrocortisondosen bei den nach 1975 geborenen Kindern mit AGS. [108]. Das ursprüngliche Bestreben nach vollständiger Suppression der hohen Androgenwerte durch hohe Glukokortikoiddosen wurde weitestgehend verlassen, so dass heutzutage das Optimum für eine adäquate Substitution bei 17-OHP-Werten im oberen Normalbereich liegt [1, 6, 107]. Der Vorteil der niedrigdosierten Hydrocortisontherapie liegt in der Reduktion vielfältiger Nebenwirkungen wie z.B. iatrogen induziertes Cushing Syndrom, Osteopathie sowie mit Übergewicht einhergehende Probleme [5, 27]. Denkbar wäre zudem, dass die Senkung der Therapienebenwirkungen zur verbesserten Compliance führen könnte, die vor allem in der Pubertät eine wichtige therapeutische Bedeutung erlangt [153].

#### **5.2.2.3.1 Hydrocortisondosierung und Wachstum**

In der vorliegenden Studie war eine tendenzielle Steigerung der Hydrocortisondosis vom Kleinkindesalter bis zur Pubertät sichtbar, die jedoch keine statistische Signifikanz erlangte. Auch andere Autoren konnten eine insgesamt höhere Hydrocortisondosierung in der Pubertät feststellen [59, 81]. Charmandari erklärte diesen Umstand mit Änderungen in der Kortisolpharmakokinetik in der Pubertät mit vermehrter Kortison-Clearance ohne Veränderungen in der HWZ von gebundenem und freiem Kortisol. Für diese Veränderungen könnte nach Meinungen der Autoren eine Verminderung der Aktivität der 11 β-Hydroxysteroiddehydrogenase durch den Anstieg der

Wachstumshormon- sowie IGF-1-Konzentrationen in der Pubertät ursächlich sein. Da dieses Enzym für die Umwandlung des inaktiven Kortisons in das aktive Kortisol verantwortlich ist, resultiert ein Hypokortisolismus, der sekundär zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und damit zur Hyperandrogenämie führt. Zudem gibt es Hinweise, dass gonadale Steroide die Enzymaktivität zusätzlich vermindern können. Darüber hinaus vermöge eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und damit der renalen Kortisonclearance durch das Wachstumshormon sowie IGF-1 eine erhöhte Kortisol-Clearance zu verstärken [119]. Die Arbeitsgruppe um Gröschl, die die 17-OHP-Kinetik im Speichel nach Gabe von Hydrokortison untersuchte, stellte einen schnellen Wiederanstieg von 17-OHP aufgrund der verkürzten HWZ von Hydrokortison bei Patienten mit AGS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest [158]. Zur Therapieoptimierung schlugen die Autoren beider Studien eine Substitutionstherapie vor, die auf mehr als drei Dosen pro Tag verteilt ist. Dieser Vorschlag kann jedoch gerade in der Pubertät auf Complianceprobleme stoßen und die Gesamttherapie verkomplizieren. Auf der Grundlage dieser pathophysiologischen Beobachtungen lässt sich die Schwierigkeit der optimalen Therapie unter anderem in diesem Altersabschnitt verdeutlichen.

Die Tatsache, dass vor allem in der Pubertät bei gescreenten Kinder deutlich niedrigere Substitutionsdosierungen zur Anwendung kamen, ist vor dem Hintergrund bedeutsam, dass bei unseren Patienten eine starke statistische Beziehung zwischen der Wachstumsdifferenz und der mittleren Hydrokortison-Dosis bestand, nach der mit zunehmender Dosierung mit Glukokortikoiden in der Pubertät ein größeres Wachstumsdefizit zu verzeichnen war. Um optimale Hydrokortisondosen zu eruieren, wurden die Wachstumsdifferenzen unter verschiedenen Therapieregimen mit der Grenze bei 18 bzw. 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag verglichen. In der Pubertät konnte ein signifikant besseres Wachstum der Patienten mit einer Hydrokortison-Dosierung von weniger als 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag als das Wachstum der Kinder mit einer höheren Dosierung konstatiert werden. Ein Vergleich der Wachstumsdifferenzen bei einem therapeutischen Grenzwert von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag konnte nicht erfolgen, da die meisten Patienten Hydrokortisondosen unter diesem Wert erhielten. Die Bedeutung der therapeutischen Dosierung in der Pubertät für das Wachstum der Kinder, veränderte Pharmakokinetik [119], Complianceschwierigkeiten [153] erfordern diesem Altersabschnitt verstärkt Aufmerksamkeit beizumessen.

Trotz des tendenziell besseren Wachstums bei Kindern unter der Substitutionstherapie mit niedrigeren Hydrokortisondosen im ersten, zweiten sowie in beiden Lebensjahren zusammen zeigte die Korrelation der Hydrokortisondosis in diesen Altersabschnitten mit der Wachstumsdifferenz im Gesamtkollektiv keine statistisch bedeutsame Beziehung. Bei der selektiven Betrachtung der

gescreenten Kinder war das Wachstum der Kinder umso günstiger, je niedriger die Hydrokortisondosis in den ersten beiden Lebensjahren war. Heutzutage, d.h. in der Screening-Ära bedeutet dieses Ergebnis, dass für das optimale Wachstum der Kinder möglichst geringe Hydrokortisondosierung in den ersten Jahren des Lebens gegeben werden sollten, d.h. so viel wie nötig, um die Androgenspiegel im oberen Normbereich zu halten und so wenig wie möglich, um ein adäquates Wachstum mit regelrechter Wachstumsgeschwindigkeit zu ermöglichen. Welche Dosierung als ein Optimum in diesem Lebensabschnitt gesehen werden kann, konnte in unserer Untersuchung nicht geklärt werden. Der therapeutische Grenzwert von 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag im ersten, zweiten sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen scheint keine bedeutsamen Unterschiede im Wachstum der gescreenten Kinder zu verursachen. Der Einfluss des Grenzwertes von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag ließ sich nur im ersten Lebensjahr mit ebenfalls unbedeutendem Ergebnis untersuchen, allerdings war hier wie auch im zweiten Lebensjahr sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen der Anteil der Kinder mit einer Substitutionsdosis von mehr als 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag erfreulicherweise gering (im ersten Jahr) bzw. gar nicht vorhanden, so dass die Analyse nicht erfolgen konnte.

Die nachfolgenden Studien lassen eine Übereinstimmung der Daten mit diesen Ergebnissen feststellen. In der Arbeit von Bonfig mit 125 AGS-Patienten war keine statistische Korrelation zwischen der Hydrocortisondosis im zweiten Lebensjahr und der Endgröße der Patienten nachweisbar. Dagegen wuchsen Kinder umso besser, je weniger Hydrokortison am Pubertätsanfang verabreicht wurde. Ein therapeutischer Grenzwert von 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag erwies sich in dieser Arbeit insofern als relevant, als dass Kinder mit der Substitutionsdosis unterhalb dieses Wertes in der Pubertät eine bessere Endgröße zeigten als diejenigen mit der therapeutischen Dosierung oberhalb dieser Grenze. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine optimale Dosierung in der Pubertät Hydrokortison Dosen von weniger als 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag beinhaltet. Die mittlere Hydrokortisondosierung im zweiten Lebensjahr betrug 17,2 mg/m<sup>2</sup>/Tag, beim Pubertätseintritt 16,7 mg/m<sup>2</sup>/Tag. [116]. In der griechischen Studie von Manoli mit 48 AGS-Patienten zeigte die mittlere Glukokortikoiddosis in drei Perioden und zwar von der Geburt bis zu zwei Jahren, von zwei Jahren bis zum Pubertätsanfang sowie vom Pubertätsanfang bis zur Endgröße keinen Einfluss auf die Endgröße. Das Maximum der Hydrokortisondosierung lag in den ersten zwei Jahren und reichte bis 30,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag [81]. Grigorescu dagegen berichtete bei 37 Patienten über eine negative Beziehung zwischen den verabreichten Hydrokortison Dosen im ersten und zweiten Lebensjahr mit der Endgröße oder prospektiven Endgröße. Die mittlere Hydrokortisondosis im ersten Jahr betrug 21,20 mg/m<sup>2</sup>/Tag, im zweiten Jahr 16,41 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Eine optimale Wachstumsgeschwindigkeit wurde im ersten

Lebensjahr unter der Substitutionsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag, im zweiten Lebensjahr unter 15 mg/m<sup>2</sup>/Tag konstatiert. Zu berücksichtigen ist, dass einige Patienten, die vor 1980 geboren wurden, zuerst mit Prednison oder Prednisolon und erst im Verlauf mit Hydrokortison substituiert worden sind [84].

Einige Studien analysierten den Einfluss der Therapie auf das Kurzzeitwachstum. In einer prospektiven randomisierten Studie zeigte Silva bei einer kleineren Gruppe von 26 Kindern innerhalb einer befristeter Zeit von 12 Monaten eine signifikant geringere Wachstumsgeschwindigkeit in der Gruppe der mit 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag mit Hydrokortison substituierten Kinder versus 15 mg/m<sup>2</sup>/Tag [106]. Auch andere Autoren mit z.T. größeren Patientenkollektiven beobachteten verminderte Wachstumsgeschwindigkeiten unter höheren Hydrokortison dosierungen [82, 108]. Des Weiteren betonte eine holländische Studie um Stikkelbroeck mit 48 SW-Patienten die Bedeutung dieser von vielen Autoren als kritisch bezeichneten Zeitabschnitte auf das Wachstum der Kinder mit SW-AGS, indem sie einen signifikanten negativen Effekt der Glukokortikoiddosen zwischen 6-12 Monaten, 8-10 Jahren sowie 12-14 Jahren auf die Körpergröße in diesen Altersabschnitten dokumentierten. In dieser Arbeit wurden jedoch keine Aussagen zur Beziehung der Glukokortikoiddosen zu Endgrößen der Kinder gemacht. Auch in dieser Studie war das Therapieregime uneinheitlich und beinhaltete neben Hydrokortison Kortisonacetat, Prednison sowie Dexamethason [108]. Die Frage, die durch diese Arbeiten aufgeworfen wird, ist, inwiefern diese kurzfristigen Verminderungen in der Wachstumsgeschwindigkeit sowie in der Körpergröße-SDS auch langfristig eine schlechte Endgröße der Kinder beinhalten bzw. ob unter der Substitutionstherapie mit geringeren Substitutionsdosen ein Aufholwachstum möglich ist. In der finnischen Arbeit von Jääskeläinen konnte trotz des intermittierenden negativen Einflusses der hohen Hydrokortison dosen im ersten Lebensjahr bis 37,3 mg/m<sup>2</sup>/Tag auf die Wachstumsgeschwindigkeit keine inverse Beziehung zwischen der Dosierung im ersten Lebensjahr, im Kleinkindesalter und der insgesamt zufriedenstellenden, innerhalb der ersten Standardabweichung liegenden Endgröße aufgezeichnet werden [94]. Ein anderes Beispiel aus der Literatur für eine gute Wachstumsprognose trotz verminderter Wachstumsgeschwindigkeit unter höheren Hydrokortison dosen in den vulnerablen Wachstumsphasen stellt die Arbeit von Muirhead an 54 Patienten dar. Diese wiesen trotz verminderter Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten 6 Monaten unter den Hydrokortison-Substitutionsdosen von maximal 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag sowie in der Pubertät von 16-18 mg/m<sup>2</sup>/Tag Endgrößen im unteren Normbereich der genetischen Zielgröße auf. Die Endgrößen der Patienten zeigten keine inverse Beziehung zu verabreichten Glukokortikoiddosen in unterschiedlichen Altersabschnitten von 0,5 bis 16 Jahren [102]. Denkbar wäre, dass unter

niedrigeren Hydrokortisondosierungen in diesen Altersabschnitten eine noch bessere Endgrößenprognose zu erwarten wäre.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Rasat et al., denen zufolge das entstandene Wachstumsdefizit in den ersten zwei Lebensjahren sowie in der Pubertät nur in einem sehr geringen Umfang im weiteren Verlauf der Entwicklung aufgeholt werden konnte und trotz der Reduktion der Substitutionsdosis in einer verminderten Endgröße resultierte [82, 92]. In die Wertung der Ergebnisse soll die mit 16 Patienten geringe Patientenzahl mit unzureichender statistischer Power eingehen. Des Weiteren waren häufige Dosiserhöhungen aufgrund mangelhafter Supprimierung der Serumandrogene sowie interkurrenter Infektionen notwendig, so dass vor allem im ersten Lebensjahr Glukokortikoiddosen bis 36,5 mg/m<sup>2</sup>/Tag zur Anwendung kamen, ein Dosisbereich, der durchaus eine Glukokortikoidüberdosierung mit konsekutiver Endgrößenverminderung verursachen kann. Daneben erhielten 4 Kinder Kortisonacetat sowie manche Patienten neben Hydrokortison im Verlauf der Erkrankung Prednison und Dexamethason zum Zwecke der heutzutage nicht mehr praktikablen vollständigen Supprimierung der Pregnantriolsekretion im Urin vor 1975 sowie in der Zeit nach 1975 Plasma 17-OHP bis zur Referenznormwerten. Bekanntermaßen können diese Glukokortikoide aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit und Wirkungsstärke eine vermehrte wachstumssupprimierende Wirkung aufweisen und sollen nach Empfehlung der Mehrheit der Autoren in der Substitutionstherapie der noch wachsenden AGS-Patienten vermieden werden [3, 85, 88, 116, 120]. So konnte Hauffa et al. in seiner Untersuchung zum Wachstum der AGS-Kinder zeigen, dass eine im Säuglingsalter initiierte Therapie mit synthetischen Glukokortikoiden nicht nur eine transiente Dezeleration der Wachstumsgeschwindigkeit hervorruft, sondern auch ein hohes Risiko für eine verminderte Endgröße beherbergt [88]. In der Arbeit von Bonfig erreichten 33 mit Prednison behandelten Patienten eine signifikant niedrigere Endgröße als die mit Hydrokortison substituierten Kinder [116]. Die kürzlich publizierte Studie von Rivkees et al. mit 17 AGS-Kindern wies jedoch darauf hin, dass die wachstumssupprimierende Potenz der langwirksamen Glukokortikoidpräparationen dosisabhängig war und unter einer sorgfältigen Therapieüberwachung bei individueller Dosierung durchaus eine regelrechte Skelettreifung und ein normales Wachstumsverhalten erlaubte [159]. Die Studie um Hauffa untersuchte den Einfluss der Therapie auf das Kurzzeitwachstum von 87 Kindern mit AGS mittels schrittweiser Regressionsanalyse und konnte nur einen kleinen Effekt der Hydrokortisondosis in der Gruppe der vorpubertären und der pubertären Kinder auf den verminderten Wachstumsgeschwindigkeits-SDS feststellen. Die mittleren Hydrokortisondosen lagen zwischen 17,9 und 21,8 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Dieses Ergebnis hob die Bedeutung anderer, zurzeit nicht geklärter Einflussfaktoren hervor und unterstrich die Komplexität der

Wachstumsvorgänge und deren Einflussfaktoren. Insgesamt konnte jedoch ein negativer Einfluss der Hydrokortisondosen von mehr als 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag auf die Endgröße festgestellt werden [88].

Die hier vorliegenden Ergebnisse sowie Ergebnisse anderer Autoren [81, 116] stehen nicht im Gegensatz zu den oben erwähnten Daten. Eine inverse Korrelation zwischen Glukokortikoidosen und Größen der Kinder in jeweiligen Abschnitten bzw. Endgrößen könnte ihre Erklärung in tendenziell höheren Glukokortikoiddosierungen finden. Die in unserer Studie sowie in den Studien von Bonfig und Manoli verabreichten Hydrokortisondosierungen entsprechen den aktuellen Empfehlungen zur Substitutionstherapie, unter denen keine wachstumssupprimierende Wirkung zu erwarten ist [3]. Des Weiteren können langwirksame Glukokortikoide wie oben bereits diskutiert für verminderte Größen-SDS bzw. Endgrößen zum einem Teil ursächlich sein. Einige der älteren Patienten sowie Kinder aus den anderen Studien wurden mit verschiedenen Glukokortikoiden für unterschiedliche Dauer behandelt, so dass es aufgrund oben angeführter Ausführungen möglicherweise Schwierigkeiten bereitet, den exakten Einfluss der Therapie auf die Endgröße zu beurteilen. Hinzu kommen noch die fehlenden Informationen über die Compliance der Patienten sowie vorübergehende Überdosierungen im Falle einer Krankheit oder Operation. Pharmakologische Einflüsse wie der postresorptive Hyperkortisolismus durch die hohe Bioverfügbarkeit des Hydrokortisons können möglicherweise einen zusätzlich Einfluss auf das Wachstum nehmen [125].

Die kritische Betrachtung der Arbeiten zu dieser Thematik scheint somit unsere Annahme zu unterstützen, dass den Altersabschnitten mit dem höchsten Wachstumspotential vermehrte Aufmerksamkeit bezüglich der Substitutionsdosis sowie Therapieüberwachung gewidmet werden soll, mit dem Ziel ein adäquates Kurzzeit-, und Langzeitwachstum zu erreichen. Anhand der Daten dieser Arbeit scheinen die durch das Screening detektierten Patienten von niedrigeren Hydrokortisondosierungen in den ersten beiden Lebensjahren sowie in der Pubertät bezüglich des Wachstums zu profitieren. In diesem Zusammenhang ist die Bedeutung der Wachstumsgeschwindigkeit als einen wichtigen Parameter zur Kontrolle der Therapie neben anderen auxologischen, laborchemischen Parametern sowie dem Skeletalter zu unterstreichen [91]. Rückschlüsse von beobachteten Änderungen der Wachstumsgeschwindigkeit während kurzer Beobachtungsintervalle auf die medikamentöse Behandlung, wie sie im klinischen Alltag üblich sind, sollen nur unter Berücksichtigung der Gesamtheit aller möglichen Einflussfaktoren gezogen werden [88]. Eine komplette Suppression der Serumandrogene beherbergt die Gefahr der Überdosierung und soll nicht angestrebt werden [107, 115].

#### **5.2.2.4 BMI und Wachstum**

Eine Reihe von Studien berichtet über einen höheren BMI bei Kindern mit AGS im Vergleich zur gesunden Population [103, 105, 108, 117, 160]. Neben der Hyperandrogenämie und damit verbundenen Muskelmassenzunahme als Resultat der unzureichenden Therapie oder Complianceproblematik [86] wird die Überdosierung mit Glukokortikoiden als ursächlicher Faktor für das Übergewicht diskutiert [105]. Die Therapie mit Glukokortikoiden kann zum Cushing Syndrom mit zentraler Adipositas führen, die eine Umverteilung der Fettdepots von der Peripherie zu stammnahen Körperregionen bewirkt.

Vor der thematischen Diskussion soll auf die Methodik hingewiesen werden. Weltweit und auch innerhalb Deutschland wurden unterschiedliche Referenzwerte basierend auf regional begrenzten Untersuchungen zur Berechnung der BMI verwendet. Die Vergleichbarkeit der Prävalenzangaben ist aufgrund unterschiedlicher Referenzen mit zu Grunde liegenden differenten Lebensbedingungen der jeweils untersuchten Population eingeschränkt. Des Weiteren unterscheiden sich auch die Definitionen. So wird das 85. und das 95. Perzentil als Grenzwert zur Definition von Übergewicht bzw. Adipositas in den USA von den CDC (Centers for Disease Control and Prevention) herangezogen und nicht das 90. bzw. 97. Perzentil, wie es in Deutschland üblich ist. Definitionsgemäß gibt es in den USA 2 % mehr adipöse Kinder und Jugendliche als in Deutschland. Auf die unterschiedlichen Definitionen ist im internationalen Vergleich zu achten. Für Verbesserung der internationalen Vergleichbarkeit bezüglich der Prävalenz von Adipositas und Übergewicht wurden Referenzwerte von Cole et al. von der Geburt bis zum Alter von 25 Jahren erstellt [161]. Es wurden diejenigen BMI-Perzentilenkurven bestimmt, welche mit 18 Jahren in die bei Erwachsenen etablierten Grenzwerte von 25 bzw. 30 kg/m<sup>2</sup> münden. Da diese Daten bei sechs ethnisch sehr unterschiedlichen Populationen weltweit mit Entwicklungsverschiedenheiten vor allem im Kleinkindesalter sowie in der Pubertät erhoben worden sind, gibt es keine generelle Empfehlung zur Verwendung dieser Daten für deutsche Kinder.

In Deutschland werden die Referenzwerte von Kromeyer-Hauschild herangezogen. Die Basis für die Berechnung dieser Werte war ein Pool von über 34 000 überregionalen aktuellen Daten zu Größe und Gewicht von Kindern im Alter von 0-18 Jahre durch eine Zusammenführung von 17 Studien aus verschiedenen Regionen Deutschlands [131]. Aufgrund der dringenden Notwendigkeit zur Handlung in der klinischen Praxis sowie bis dato nicht existierender nationaler Referenzstudie wurden bei der Erstellung der überregional gültigen BMI-Perzentilen methodische Fehler in Kauf genommen, da manche Messmethoden keiner Qualitätskontrolle unterzogen wurden. Dennoch erlauben diese

Perzentilen den Stand von Übergewicht und Adipositas bei Kindern in Deutschland zu beurteilen und im Verlauf zu beobachten. Unklar ist noch, ob die Referenzwerte auch bei Kindern mit chronischen Erkrankungen mit möglich einhergehender Beeinträchtigung des Längswachstums sowie der Skelettreifung zuverlässig eingesetzt werden können. Bei diesen Patienten können diese Perzentilen zur Verlaufsdokumentation sowie zur Festlegung des Zeitpunktes für die Intervention benutzt werden [131].

Die vorliegenden Daten zeigen mit 24,1 % im Kleinkindesalter, 22,2 % präpubertär und 33,3 % pubertär ein erhöhtes Risiko für Übergewicht bei Kindern mit AGS. Der deutsche Normwert von 10% nach Kromeyer-Hausschild [131] wird ebenso überschritten wie der kürzlich publizierte repräsentative deutsche Referenzwert von 15%, welcher im Rahmen der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS, 2003-2006) erhoben wurde [162]. Das steht im Einklang mit anderen Studien, bei denen BMI der AGS-Patienten thematisiert wurde [160]. Der Anteil der adipösen Kinder im vorliegenden Patientenkollektiv betrug im Kleinkindesalter 1,9 %, präpubertär 6,7 % sowie in der Pubertät 12,8 % im Vergleich zu KIGGS, bei der 2,9 % der 3- bis 6-jährigen, 6,4 % der 7- bis 10-jährigen und 8,5 % der 14- bis 17-jährigen eine Adipositas haben [162]. Analog zu gesunden Kindern konnten wir bei Kindern mit AGS eine Steigerung des prozentualen Anteiles an übergewichtigen und adipösen Kindern vor allem zwischen der prä- und pubertären Phase feststellen. Unseren Ergebnissen nach waren übergewichtige Kinder im Kleinkindesalter auch prä- und postpubertär übergewichtig. Es ist davon auszugehen, dass dieser Trend sich bis zum Erwachsenenalter erstreckt. Das Risiko für die Persistenz des Übergewichtes bzw. der Adipositas bis ins Erwachsenenalter ist umso höher, je älter das Kind ist und hängt zusätzlich noch vom Vorhandensein des Übergewichtes bei den Eltern ab [163]. Dieses Ergebnis konnte auch in der Studie von Volkl an 89 Patienten reproduziert werden, bei denen eine positive Beziehung zwischen dem BMI-SDS im Kleinkindesalter und dem in der prä- und pubertären Lebensphase bestand [160]. Die BMI-SDS-Zunahme war vom Kleinkindesalter bis zur pubertären Phase erkennbar und war vor allem bei Patienten mit SW-AGS offensichtlich. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen berichtete Cornean in seiner Studie mit 22 AGS-Patienten über einen signifikanten Anstieg des BMI-SDS im Alter von 5 und 10 Jahren im Vergleich zum BMI-SDS im ersten Lebensjahr. Die Behandlung dieser Kinder erfolgte mit Glukokortikoiddosen von 15-25 mg/m<sup>2</sup>/Tag sowie Fludrocortison 0,15 mg/m<sup>2</sup>/Tag, worunter eine regelrechte Wachstumsgeschwindigkeit gewährleistet war. Zudem fand der Adipositas-Rebound, d.h. der Zeitpunkt des erneuten Anstieges des BMI-SDSs nach dem Abfall der Werte im Alter von ca. 4-6 Jahren bei gesunden Kindern, der als zuverlässiger Indikator für die spätere Entwicklung einer Adipositas fungiert, bei diesen Patienten im Vergleich zur gesunden

Population 3 Jahre früher statt. Bekanntermaßen ist ein früheres Alter des BMI-SDS-Rebounds mit einem höheren Risiko für späteres Übergewicht assoziiert [164]. Die Gewichtszunahme der Kinder war auf eine Vermehrung der Fettmasse zurückzuführen, die die Autoren mittels Hautfaldendicke objektivieren konnten [117]. Diesen Umstand bestätigten auch die Daten von Stickelbroeck, die bei übergewichtigen Patienten eine erhöhte Fettmasse ohne Veränderungen der Muskelmasse im Vergleich zur gesunden Population dokumentieren [108]. Die Fettverteilung zeigte ein normales Muster und stand im deutlichen Unterschied zu der durch die hohen Glukokortikoiddosen verursachten cushingoiden Fettverteilung mit Stammfettsucht [108].

Die Mitarbeiter um Volkl berichteten im Einklang mit Beobachtungen von Cornean über eine erhöhte Anzahl der übergewichtigen Kinder unter adäquater Hydrokortisondosierung. 16,8 % der Kinder hatten ein BMI größer als zwei Standardabweichungen, was auf eine deutlich erhöhte Frequenz der übergewichtigen Kinder im Vergleich zur gesunden Population hinweist [160]. Die Autoren beider Arbeiten zogen daraus das Fazit, dass auch unter optimierter Glukokortikoiddosierung AGS-Patienten einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Übergewichtes oder Adipositas unterliegen. Das bestätigen auch unsere Daten, denen zur Folge gescreente Patienten, die mit signifikant niedrigeren Hydrokortisondosierungen substituiert wurden, gegenüber den klinisch diagnostizierten Patienten statistisch nicht differente BMI-SDS aufwiesen.

Im Gegensatz zur Arbeit von Volkl, bei der zwar eine geringgradige, jedoch signifikante Korrelation zwischen der Hydrokortisondosierung und BMI-SDS festgehalten werden konnte [160], war in der vorliegenden Arbeit weder im Kleinkindesalter noch in der prä- und pubertären Altersphase ein Einfluss der Hydrokortisondosierung auf die BMI-SDS-Entwicklung der Kinder zu verzeichnen. Das gleiche Ergebnis konnte auch Yu bei Ihren 30 AGS-Patientinnen reproduzieren, bei denen keine Beziehung zwischen den Hydrokortisondosierungen in der frühen und späten Kindheit und dem BMI in den jeweiligen Abschnitten festzustellen war. Die mittlere Hydrokortisondosierung in der frühen Kindheit betrug 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag und in der späteren Kindheit durchschnittlich 17,8 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Der BMI wurde jedoch nicht in populationsbasierende geschlechts- und altersspezifische SDS verrechnet [86]. Eine griechische Studie um Manoli fand ebenfalls bei 48 retrospektiv untersuchten AGS-Patienten keine Korrelation zwischen Hydrokortisondosierungen in drei Entwicklungsabschnitten, von der Geburt bis zu zwei Jahren, von zwei Jahren bis zum Pubertätsanfang sowie vom Pubertätsanfang bis zur Endgröße und dem BMI-SDS. Die Werte für den BMI-SDS befanden sich im oberen Normalbereich, die Hydrokortison-Dosierung war in den ersten zwei Jahren am größten und bewegte sich unter dem Grenzwert von 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Im weiteren Verlauf wurden Patienten mit den Hydrokortisondosierungen unter 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag substituiert [81].

Die Daten der vorliegenden Arbeit sowie die oben diskutierten verstärken die Hypothese, dass die Glukokortikoiddosierungen, solange sie im empfohlenen Dosisbereich liegen, keine außerordentliche Bedeutung in Bezug auf den BMI-SDS erlangen. Eine Relevanz bekommt der Einfluss der Therapie auf den BMI-SDS bei sehr hohen Glukokortikoiddosierungen, bei denen die physiologischen Kortisonkonzentrationen von 6-7 mg/m<sup>2</sup>/Tag [124] deutlich überschritten werden, wie die Studie von Knorr et al. zeigen konnte. Es war eine positive Beziehung zwischen der Überdosierung mit Glukokortikoiden innerhalb der ersten 2 Lebensjahren und der Entwicklung des Übergewichtes festzustellen. In der Gruppe der Kinder, die mit mehr als 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag Glukokortikoiden substituiert wurden, waren 75 % der Patienten übergewichtig, im Vergleich zu 11 % der mit niedrigeren Glukokortikoiddosen behandelten Kinder. Auch unter der Reduzierung der Glukokortikoiddosen in den nächsten Jahren gelang es nicht, die Rate an Übergewicht zu vermindern. Zudem zeigten Kinder, die mit hohen Hydrokortisondosierungen substituiert worden sind, deutlich niedrigere Endgrößen im Vergleich zum genetischen Potential [105]. Als Kritikpunkt ist zu erwähnen, dass in dieser Studie neben Hydrokortison Prednison, Prednisolon und Triamcinolon verwendet wurden, die keine eindeutige Beurteilung erlauben. Es ist vorstellbar, dass vor allem langwirkende Glukokortikoide einen stärkeren Einfluss auf den BMI-SDS nehmen könnten, obwohl diese Annahme in einer kürzlich publizierten Studie von Volkl mit nicht nachweisbaren BMI-SDS-Unterschieden bei Kindern unter der Substitutionstherapie mit Hydrokortison, Prednison und Dexamethason widerlegt worden ist [120, 160]. Zudem wurde Adipositas als weight for height index größer als 115 % und nicht als BMI größer als zwei Standardabweichungen definiert.

Eine Störung des Leptinstoffwechsels könnte eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Inzidenz der übergewichtigen Kinder unter den Patienten mit AGS sein. Leptin wird nahezu ausschließlich im weißen Fettgewebe produziert und hemmt über Aktivierung der spezifischen Neurone des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme [165]. Wegen des vermehrten Fettgewebes haben übergewichtige Kinder einen erhöhten Leptinspiegel, der jedoch entgegen der Vermutungen zu keiner Gewichtsabnahme führt. Ursächlich dafür scheint eine Leptinresistenz zu sein [166]. Die Studie von Charmandari berichtete bei 18 Patienten mit AGS neben signifikant erhöhten Serumleptin- und Insulin-Konzentrationen über reduzierte Katecholamin-Spiegel (Epinephrin und freies Metanephrin) im Vergleich zur gesunden Kohorte [167]. Bei gesunden Patienten vermögen Katecholamine die Leptinexpression und -sekretion wie auch Insulinsekretion über  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren zu hemmen [168]. Aufgrund einer chronischen adrenomedullären Hypofunktion bei AGS-Patienten wird diese Hemmung aufgehoben, so dass erhöhte Spiegel von Leptin und Insulin im Serum gemessen werden. Beide Hormone sind in der Lage, die Androgenproduktion zu erhöhen

[169] und damit die therapeutische Effizienz bei AGS zu vermindern. Die Hyperandrogenämie stellt ihrerseits einen Risikofaktor für die Entwicklung eines polycystischen Ovarialsyndroms sowie eines metabolischen Syndroms dar [170]. Es wurde des Weiteren gezeigt, dass Glukokortikoide sowohl die ob-Genexpression als auch die Sekretion von Leptin fördern [171] und damit die Hyperandrogenämie agravieren können. Indirekt können Glukokortikoide die Insulinresistenz und den Hyperinsulinismus verstärken [170]. Insulin seinerseits stimuliert als adipogenes Hormon die Leptinsynthese und -sekretion durch die Adipozyten [172]. Leptin hemmt, im Sinne eines negativen Feedbacks die Insulinbiosynthese und -sekretion in  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas. Es besteht eine hormonelle Signalvermittlung zwischen dem endokrinen Pankreas und dem Fettgewebe. Bei Dysregulationen mit Hyperleptinämie und daraus resultierenden Leptinresistenz in  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas kommt es zu einer chronischen Hyperinsulinämie, die zur vermehrten Adipogenese und Insulinresistenz führt und somit zu einem weiteren Anstieg der Plasmaleptinspiegel. Somit entsteht ein circulus vitiosus, der schließlich in einer Gewichtszunahme mündet.

Es stellt sich die Frage, ob die Erkrankung mit der chronischen adrenomedullären Hypofunktion oder die Therapie der ursächliche Faktor für eine erhöhte Konzentration an Leptin darstellt. Charmandari konnte keine direkte Korrelation zwischen den Hydrokortisondosen und dem Leptin- oder Insulinspiegel feststellen und postulierte, dass hauptsächlich die adrenomedulläre Hypofunktion bei AGS-Patienten für erhöhte Spiegel von Leptin und Insulin im Serum ursächlich ist. Des Weiteren möge der erhöhte Insulinspiegel die Sekretion von Leptin verstärken [167]. In der Literatur gibt es keine einheitlichen Aussagen darüber, ob alle Kinder mit AGS für Übergewicht prädisponiert sind oder bestimmte klinische Formen prädominieren. In der hier vorliegenden Arbeit war der BMI-Anstieg zur Pubertät hin vor allem durch die SW-Patienten evident. Auch in der griechischen Arbeit von Manoli zeigten Kinder mit SW-AGS höhere BMI vor allem im Zeitabschnitt zwischen dem 2. Lebensjahr und der Pubertät, jedoch war diese Differenz ohne statistische Kraft [81]. Man könnte annehmen, dass die Therapie mit Mineralkortikoiden bei SW-Patienten zu höheren BMI beitragen könnte. Dieser Vermutung sprechen jedoch Daten von Volkl entgegen, bei denen keine positive Korrelation zwischen BMI und Therapie mit Fludrokortison festzustellen war [160]. Zudem ist die adrenomedulläre Hypofunktion mit erniedrigten Katecholaminspiegel, wie bereits erwähnt, bei SW-Patienten am meisten ausgeprägt [167]. Das könnte mit höheren Leptinspiegel bei dieser Patientengruppe einhergehen und damit die größeren BMI begründen. Wie die Studie von Volkl eindrücklich zeigen konnte, bestand eine positive Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen

von Leptin und den BMI der Kinder. In dieser Studie mit 89 Patienten konnten jedoch keine Unterschiede der BMI zwischen den klinischen Formen aufgezeigt werden [160].

Nachdem die elterliche Adipositas als ein wichtiger Einflussfaktor auf die kindliche BMI-Entwicklung identifiziert worden ist [160], sollten die elterlichen BMI in die Interpretation der BMI-Entwicklung der Kinder integriert werden. Dieser Punkt fand in der vorliegenden Analyse aufgrund fehlender elterlicher Daten keine Beachtung. Des Weiteren gibt es in der Literatur Hinweise für einen negativen Einfluss der Skeletalterakzelerierung auf BMI, nach der Kinder mit zunehmender Skeletalterakzelerierung höhere BMI aufweisen [160]. Bei den gescreenten Kindern zeigte das Skelettenalter keine Akzelerierung und unterschied sich nicht vom chronologischen Alter im Vergleich zu klinisch diagnostizierten Kindern. Obgleich besonders in der prä- und pubertären Lebensphase gescreente Kinder tendenziell niedrigere BMI aufwiesen, zeigte dieses Ergebnis keine statistische Relevanz. Dennoch ist eine regelrechte Skeletalterentwicklung als ein verlässliches Zeichen einer guten therapeutischen Behandlung zu werten. Das zwischen den gescreenten und nicht gescreenten, klinisch diagnostizierten Kindern unseres Patientenkollektivs keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des BMI festzustellen waren, könnte an der positiven säkularen Entwicklung und dem damit verbundenen Anstieg der Adipositasprävalenz liegen. Aus Vergleichsuntersuchungen geht vor allem seit Beginn der 80er Jahre eine deutliche Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland hervor [131, 173]. Weitere Faktoren, wie z.B. eine genetische Prädisposition zum Übergewicht, kalorienreiche Ernährung, physische Aktivität, soziale Schichtangehörigkeit sowie Migrationshintergrund [162] sind Determinanten für das Auftreten von Übergewicht und Adipositas und untermauern die Multikausalität und Komplexität dieses Phänomens.

In der Literatur gibt es Berichte über den Einfluss der Adipositas auf die Wachstumshormon-IGF-1-Achse im Sinne verminderter Konzentration an Wachstumshormon und reduzierter Antworten auf die Provokationstests [174]. Die wenigen Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit dem Einfluss des BMI auf die Endgröße bzw. Wachstumsdifferenz. So konnte Knorr in seiner Studie zeigen, dass Kinder, die in den ersten zwei Lebensjahren mit Hydrokortisondosen von mehr als 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag substituiert wurden, neben einem hohen Prozentsatz an Adipositas (75% versus 11% bei Kindern unter der Substitutionsdosis von weniger als 30 mg/m<sup>2</sup>/Tag) signifikant niedrige Endgrößen aufwiesen, als Kinder mit der niedrigeren Substitutionsdosis [105]. Yu stellt bei 30 Patientinnen eine negative Korrelation zwischen dem BMI in der Kindheit mit der Wachstumsdifferenz fest [86].

Entgegen diesen Ergebnissen konnte in der hier vorliegenden Arbeit keine positive Beziehung zwischen den BMI im Kleinkindesalter, prä- und pubertär mit der Wachstumsdifferenz festgestellt werden. Zu gleichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Manoli, die keine Beziehung zwischen dem BMI und der Endgröße in drei Entwicklungsabschnitten, von der Geburt bis zu zwei Jahren, von zwei Jahren bis zum Pubertätsanfang sowie vom Pubertätsanfang bis zur Endgröße feststellte [81]. Der Grund dafür könnte in den niedrigeren Hydrokortisondosierungen in unserem Kollektiv wie auch in der Studie von Manoli im Vergleich zu denen der dargestellten Daten von Knorr und Yu liegen. Anzunehmen ist, dass erst hohe Glukokortikoiddosen eine Bedeutung in Bezug auf den BMI und damit auf das Wachstum erlangen. Trotz verminderter Menge an zirkulierendem Wachstumshormon scheinen adipöse Patienten normale bis erhöhte Serumspiegel an IGF-1 aufzuweisen, was bei ansonsten gesunden Patienten ein regelrechtes Wachstum erlaubt [175]. Hyperkortisolismus vermag über periphere Wirkungen die Effekte des IGF-1 zu hemmen und damit das Wachstum der Kinder negativ zu beeinflussen [118].

Obleich bisher die Datenlage in Bezug auf den negativen Einfluss des erhöhten BMI auf das Wachstum der Kinder mit AGS nicht überzeugend ist, kann aus der gegenwärtigen Studienlage bezüglich der mit dem Übergewicht bzw. der Adipositas einhergehenden Komorbiditäten mit Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus Typ 2, orthopädische Komplikationen, Asthma, Schlafapnoe sowie psychosozialer Benachteiligung die Empfehlung abgeleitet werden, AGS-Patienten engmaschig in Bezug auf Ihre Gewichtsentwicklung zu überwachen und rechtzeitig therapeutische Schritte einzuleiten.

#### **5.2.2.5 Therapieüberwachung mittels 17-OHP-Speichelprofile**

Neben dem Goldstandard in der Therapieüberwachung der Kinder mit AGS, den auxologischen Parametern, spielt die biochemische Kontrolle mittels 17-OHP-Bestimmung im Speichel eine immer größere Rolle.

Die Hormonbestimmung im Speichel stellt eine alternative, nicht invasive, stressfreie und kosteneffektive Methode zur Therapieüberwachung der Kinder mit AGS dar [70, 74-77]. Durch ein detailliertes, im häuslichen Umfeld erstelltes Tagesprofil kann die Dosisanpassung und damit die Therapieüberwachung optimiert werden. Trotz zahlreicher Vorteile dieser Methode mit guter Korrelation zwischen den Speichel-17-OHP-Werte und der Güte der medikamentösen Einstellung kommt sie lediglich bei der Minderheit der Zentren zur Anwendung. Gründe dafür stellten in der Vergangenheit der Mangel an einem sensitiven und hochspezifischen Immunoassay sowie fehlende Normwerte für 17-OHP im Speichel dar. Zudem bestand vor allem bei Patienten mit Salzverlust-

AGS der Wunsch nach häufigen Kontrollen anderer biochemischer Parameter wie Renin und Androstendione, die venöse Abnahmen erforderten. Mittlerweile existiert ein sensitives nonisotopisches Verfahren für die Bestimmung des 17-OHP im Speichel mit Referenzwerten für gesunde Kinder und Jugendlichen, so dass einer Implementierung des Speicheltests in die alltägliche Praxis nichts im Weg steht [70].

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, inwiefern unsere Hypothese, dass eine exaktere Anpassung der Substitutionsdosis durch die Erstellung eines detaillierten Tagesprofils und damit eine optimierte Therapieüberwachung zu verbessertem Wachstum der Kinder beiträgt. Je früher der Speicheltest etabliert worden ist, desto geringer war die Wachstumsdifferenz und desto besser war folglich das Wachstum der Kinder. Statistisch konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Wachstumsdifferenzen der drei Monitoring-Gruppen mit unterschiedlichem Skeletalter bei Speicheltesteinführung festgestellt werden. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch bei der Berücksichtigung verschiedener klinischer Formen sowie Geschlechter wider.

Auch bei weiteren Gruppenaufteilungen, bei denen die Grenze des Skeletalters bei Speicheltesteinführung zwischen zwei Gruppen auf 7 sowie 12 Jahre festgesetzt wurde, konnte der tendenziell nachweisbare Trend zur geringeren Wachstumsdifferenzen mit der früheren Speicheltesteinführung statistisch nicht belegt werden. Vermutlich stehen bei diesen Patienten andere Faktoren bei der Beeinflussung des Wachstumsverhaltens im Vordergrund, wie z.B. späte Diagnose sowie inadäquate Therapie mit Glukokortikoiden.

Um den Sachverhalt zu klären, welchen Stellenwert die Therapieüberwachung mit Speichelprofilen in der Gruppe der gescreenten Kinder spielt, korrelierten wir das Knochenalter bei der Speicheltesteinführung mit den Wachstumsdifferenzen. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen den beiden Variablen festgestellt werden, demzufolge gescreente Kinder ein umso besseres Wachstum zeigten, je früher der Speicheltest in die Therapieüberwachung integriert wurde.

Der optimale Zeitpunkt der Speicheltesteinführung konnte bei unseren Untersuchungen nicht bestimmt werden. Es war kein Unterschied zwischen den mittleren Wachstumsdifferenzen der Kinder mit der Speicheltesteinführung vor dem Skeletalter von 4 Jahren sowie den mit der Speicheltesteinführung zwischen dem Skeletalter von 4-12 Jahren festzustellen. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten gescreenten Kinder schon sehr frühzeitig in die Anwendung der Speichelprofile eingeweiht wurden, war die Anzahl der Kinder mit der Einführung der Speichelprofile zwischen dem Skeletalter von 4-12 Jahren mit 7 deutlich geringer als die der 27 Kinder mit der Einführung der Speichelprofile vor dem Skeletalter von 4 Jahren, was die statistische

Kraft beeinflussen könnte. Ein weiterer positiver Aspekt der optimierten Therapieanpassung mittels Speichelprofile stellt die Reduktion der notwendigen Hydrokortisondosis mit frühzeitiger Implementierung des Speicheltests dar. Bei Betrachtung dieses Zusammenhanges konnte im Gesamtkollektiv sowohl im Kleinkindesalter, präpubertär als auch in der Pubertät eine statistisch signifikante Beziehung zwischen diesen beiden Variablen festgestellt werden, welcher zufolge die Hydrokortisondosen um so niedriger waren, je früher der Speicheltest in die Therapieüberwachung eingeführt wurde. Neben der Reduktion der Nebenwirkungen des Hydrokortisons bringt unseren Untersuchungen zufolge die niedrigere Dosierung in der Pubertät eine Wachstumsverbesserung mit sich.

Der positive Einfluss der Therapieüberwachung mittels Speichelprofile auf die Hydrokortisondosierung konnte in der Gruppe der gescreenten Kinder nicht hervorgehoben werden. Der Erklärungsansatz dafür könnte die signifikant niedrigere Hydrokortisondosis gescreenter Kinder im Vergleich zu klinisch diagnostizierten Patienten sein, die in den ersten beiden Lebensjahren, im Kleinkindesalter, präpubertär und in der Pubertät festgestellt wurde.

In der Literatur existieren keine weiteren Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Therapieüberwachung mittels 17-OHP-Speichelprofile auf das Wachstum der Kinder mit AGS. Die vorliegenden Daten lassen auf weitere Studien zu diesem Thema hoffen und legen bereits nahe, dass die Implementierung der Speichelprofile nicht nur zur Erleichterung und durch eine optimierte Anpassung der Substitutionsdosis zur qualitativen Verbesserung der Therapieüberwachung beiträgt, sondern sich zusätzlich positiv auf das Wachstum der früh diagnostizierten Kinder auswirkt. Diesen Gesichtspunkten folgend kann die Anwendung der 17-OHP-Speichelprofile für die Überwachung der Pharmakotherapie zum frühmöglichen Zeitpunkt empfohlen werden.

### **5.3 Resümee**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Wachstum der Kinder mit AGS unter dem Einfluss verschiedener krankheits- und therapiebedingten Einflussfaktoren wie Geschlecht, klinische Formen, Neugeborenencreening, Substitutionstherapie mit Hydrokortison, BMI sowie die Therapieüberwachung mittels Speicheltest zu analysieren.

Die Analyse der veröffentlichten Literatur zum Thema Wachstum bei Kindern mit AGS lässt beobachten, dass die meisten Arbeiten über eine mittlere Endgröße bzw. Wachstumsdifferenz unterhalb der ersten Standardabweichung berichten.

Die vorliegenden Daten wie auch Erfahrungen anderer Zentren zeigen, dass eine zufrieden stellende Erwachsenengröße innerhalb der ersten Standardabweichung von der Elternzielgröße erreicht werden kann. Die Patienten dieser Arbeit zeigten eine mittlere Wachstumsdifferenz von  $-0,48 \pm 1,10$  SDS und befanden sich damit innerhalb der ersten negativen Standardabweichung. Unter Berücksichtigung der Elternzielgröße, die mit  $-0,54 \pm 0,94$  SDS im negativen SDS-Bereich lag, konnte damit ein noch besseres Wachstum konstatiert werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Wachstumsdifferenzen beider Geschlechter. Nach klinischen AGS-Formen separiert, erreichten LO-Patienten mit  $-0,75 \pm 1,13$  SDS die niedrigste Wachstumsdifferenz, gefolgt von Patienten mit SV-AGS mit  $-0,57 \pm 1,16$  SDS und SW-AGS mit  $-0,38 \pm 1,09$  SDS. Übereinstimmend mit der vorherrschenden Meinung, dass die klinische Ausprägungsform des AGS eine untergeordnete Rolle für die Erwachsenengröße der Kinder spielt, wurden in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den klinischen Formen festgestellt. Die Anzahl der LO-Patienten mit vorhandener Wachstumsdifferenz war mit neun Kindern zu gering, um Verallgemeinerungen zu erlauben. Eine frühzeitige Substitutionstherapie bei symptomatischen LO-Patienten wirkt der Skeletalterakzelerierung entgegen und kann das Wachstum dieser Kinder signifikant beeinflussen. Für die tendenziell verminderte Erwachsenengröße bei SV-Patienten werden einige Faktoren wie die späte Diagnosestellung, vorzeitiger Pubertätseintritt durch die beschleunigte Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, verminderter pubertärer Wachstumsschub durch das akzelerierte Skeletalter, reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit im Säuglingsalter und in der Pubertät sowie fehlende Substitution mit Mineralkortikoiden als Ursachen diskutiert. Obwohl in der Literatur von drei klinischen AGS-Formen gesprochen wird, handelt es sich um ein klinisches Kontinuum mit fließenden Übergängen. Zur Verbesserung der Wachstumsprognose der Kinder mit AGS sollte die besondere Aufmerksamkeit, neben der frühen Diagnose mittels Neugeborenencreening und damit rechtzeitig

initiiertes Therapie, der Vermeidung der vorzeitigen Pubertät sowie Gewährleistung eines regelrechten pubertären Wachstumsverlaufs gewidmet werden.

Durch die Einführung des Neugeborenencreenings wurden vor allem SV-Patienten früher diagnostiziert und behandelt, die ansonsten erst ab dem Kleinkindesalter klinisch auffallen würden. In der Gruppe der SW-Patienten wurden insbesondere die Jungen durch das Screening früher, vor allem vor dem Eintreten der potentiell lebensbedrohlichen metabolischen Entgleisung diagnostiziert. Die Gesamtgruppe der Kinder mit SW-AGS wurde durch das Screening zwar noch früher diagnostiziert, jedoch erreichte diese Differenz keine statistische Signifikanz. Durch das Neugeborenencreening konnte nicht nur Mortalität und Morbidität gesenkt, sondern langfristig auch das Wachstum der Kinder mit AGS positiv beeinflusst werden. Mit abnehmendem Alter bei Diagnosestellung konnte in der hier vorliegenden Arbeit eine verminderte Wachstumsdifferenz und damit ein besseres Wachstum festgestellt werden. Sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei den einzelnen klinischen AGS-Formen wiesen die durch das Screening diagnostizierten Kinder ein statistisch signifikant besseres Wachstum auf als diejenigen Kinder, die vor der Einführung des Neugeborenencreening klinisch auffielen. Die Gruppe der im Screening diagnostizierten Kinder erreichte eine Wachstumsdifferenz von  $-0,07 \pm 1,05$  SDS im Vergleich zu  $-0,93 \pm 0,98$  SDS der klinisch diagnostizierten Patienten. Bei geschlechtsdifferenter Betrachtung zeigten die Jungen im Unterschied zu Mädchen vor versus nach der Einführung des Screenings signifikant unterschiedliche Wachstumsdifferenzen ( $-1,07 \pm 0,75$  versus  $0,02 \pm 1,31$  SDS), was auf den früheren Diagnosezeitpunkt der Jungen durch das Screening zurückzuführen ist. Übereinstimmend mit den hier vorliegenden Ergebnissen berichten sowohl historische als auch in der letzten Zeit publizierte Studien über den Vorteil einer frühzeitigen Diagnose auf das Wachstum der Kinder mit AGS. Mit der frühestmöglichen Diagnose dank Neugeborenencreening können Kinder mit AGS einer frühen Therapie zugeführt werden. Das vorrangig angestrebte Therapieziel im Sinne einer Reduktion der Hyperandrogenämiefolgen spiegelt sich in unseren Daten in der Abwesenheit der Skeletalterakzelerierung bei gescreenten im Vergleich zu klinisch diagnostizierten Kindern wider. Die Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden verdient vor allem in Phasen des größten Wachstums, d.h. in den ersten Lebensjahren sowie in der Pubertät eine besondere Beachtung. Gescreente Kinder zeigten ein umso besseres Wachstum, je niedriger die Hydrokortison-Substitutionsdosis in den ersten beiden Lebensjahren betrug. Daraus kann das Fazit gezogen werden, dass für das optimale Wachstum der Kinder möglichst geringe Hydrokortisondosierungen in den ersten Jahren des Lebens gegeben werden sollten, die ein adäquates Wachstum mit regelrechter Wachstumsgeschwindigkeit und adäquater Skeletalterentwicklung ermöglichen. Umso bedeutsamer

erscheint der weitere positive Aspekt des Neugeborenen Screenings in Form einer signifikanten Reduktion der Substitutionsdosis in den ersten beiden Lebensjahren, präpubertär sowie in der Pubertät bei im Screening entdeckten Kindern. Auch bei gescreenten Kindern war wie im Gesamtkollektiv die Hydrokortisondosierung im ersten Jahr im Vergleich zum zweiten und den beiden ersten Jahren zusammen am größten, jedoch wurden im Screening aufgefallene Kinder in den oben genannten Zeiträumen mit signifikant niedrigeren Hydrokortisondosen behandelt als klinisch diagnostizierte Patienten. Dieser Unterschied war bei Kindern mit SW-AGS nicht nachweisbar, da sie aufgrund pathophysiologischer Gegebenheiten mit einem größeren Enzymaktivitätsverlust unabhängig vom Diagnosezeitpunkt relativ hohe Hydrokortisondosen zur suffizienten Suppression der Androgene benötigen. Der Vorteil der reduzierten Hydrokortisondosierung liegt nicht nur im verbesserten Wachstum, sondern auch in der Reduktion zahlreicher Nebenwirkungen, wie z.B. einer starken Gewichtszunahme und damit der Verbesserung der Compliance, die vor allem in der Pubertät eine wichtige Rolle einnimmt. Der gleiche Zusammenhang zwischen dem Wachstum der Kinder und der Hydrokortisondosierung konnte für die Gesamtheit der Patienten sowie bei gescreenten Kindern in der Pubertät hervorgehoben werden. In diesem Altersabschnitt konnten wir ein signifikant besseres Wachstum der Patienten mit einer Hydrokortison-Dosierung von weniger als 18 mg/m<sup>2</sup>/Tag als das Wachstum der Kinder mit einer höheren Dosierung konstatieren.

Die Pubertät stellt aufgrund veränderter pharmakokinetischer Gegebenheiten, möglicher Complianceschwierigkeiten sowie der Bedeutung der therapeutischen Dosierung für das Wachstum einen Altersabschnitt dar, der verstärkter Aufmerksamkeit sowie engmaschiger klinischer Kontrollen bedarf. Trotz erheblicher individueller Unterschiede soll die Substitutionsdosis in Anlehnung an die Ergebnisse aus der Literatur sowie unsere Resultate 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag nicht überschreiten. Falls eine gute therapeutische Führung gewährleistet ist, kann der Versuch unternommen werden, die Substitutionsdosis auf mehr als drei Gaben pro Tag zu verteilen.

Solange sich die Hydrokortisondosierungen im empfohlenen therapeutischen Bereich bewegen, scheinen sie keinen negativen Einfluss auf die BMIs der Kinder zu nehmen. Gleichermäßen vermag der BMI unter den gleichen Voraussetzungen keinen negativen Einfluss auf das Wachstum der Kinder zu nehmen, obwohl die aktuelle Datenlage keine eindeutigen Rückschlüsse erlaubt. Die Patienten mit AGS neigen auch unter optimierter Glukokortikoiddosierung zur Entwicklung eines Übergewichtes, das auf eine erhöhte Fettmasse ohne Veränderungen der Muskelmasse zurückzuführen ist. Das bestätigen auch die hier vorliegenden Daten, denen zur Folge gescreente Patienten, die mit signifikant niedrigeren Hydrokortisondosierungen substituiert wurden, gegenüber den klinisch diagnostizierten Patienten statistisch nicht differente BMI-SDS aufwiesen. Daher ist

eine engmaschige Überwachung der Gewichtsentwicklung unabdingbar, um rechtzeitig therapeutische Schritte einleiten zu können.

Neben den bereits in der Praxis etablierten auxologischen Verfahren zur Therapieüberwachung der Kinder rückt das Monitoring der Pharmakotherapie mittels 17-OHP-Speichelprofile in den Vordergrund. Es handelt sich um ein einfaches, nicht invasives und kostengünstiges Verfahren, dass im alltäglichen Leben ohne Stressinduktion bereits bei Säuglingen problemlos angewendet werden kann. Neben der Praktikabilität des Verfahrens kann durch die Erstellung eines detaillierten Tagesprofils und genaue Anpassung der Substitutionsdosis die Therapierüberwachung der Kinder optimiert werden. Gescreente Kinder zeigen ein umso besseres Wachstum, je früher der Speicheltest in die Therapieüberwachung implementiert wurde. Ein weiterer positiver Aspekt der optimierten Therapieanpassung mittels Speichelprofile stellt die Reduktion der notwendigen Hydrokortisondosis im Kleinkindesalter, präpubertär und in der Pubertät mit frühzeitiger Implementierung des Speicheltests dar. Weiterer Forschungsbedarf ist wünschenswert, um die Bedeutung der 17-OHP-Speichelprofile in der Therapieüberwachung auf das Wachstum der Kinder zu bekräftigen. Den oben dargestellten Ausführungen folgend kann die Anwendung der 17-OHP-Speichelprofile für die Überwachung der Pharmakotherapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt empfohlen werden.

Diese Arbeit konnte einen Teil dazu beitragen, die Rolle einzelner krankheits- und therapiebedingter Einflussfaktoren auf das Längenwachstum der Kinder mit AGS zu analysieren sowie mögliche therapeutische Ansätze für die zukünftige Praxis herauszuarbeiten.

Unsere Resultate zeigen, dass die Erwartungen einer guten Endgrößenprognose bei frühzeitig diagnostizierten, adäquat therapierten Kindern mit umfassender sozial-psychologischen Betreuung in einem dafür spezialisierten Zentrum nicht unrealistisch sind und neue, kostenintensive, zum Teil invasive therapeutische Alternativen zur Verbesserung der Wachstumsprognose entbehrlich machen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Merke, D.P. and C.A. Camacho, *Novel basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia*. Rev Endocr Metab Disord, 2001. **2**(3): p. 289-96.
2. Merke, D.P., et al., *NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Ann Intern Med, 2002. **136**(4): p. 320-34.
3. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Endocr Rev, 2000. **21**(3): p. 245-91.
4. Dörr, H.G. and W.G. Sippell, *Adrenogenitales Syndrom (AGS) mit 21-Hydroxylasedefekt*. Monatssch Kinderheilkd 1993. **138**: p. 17-22.
5. Merke, D. and M. Kabbani, *Congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, management and practical drug treatment*. Paediatr Drugs, 2001. **3**(8): p. 599-611.
6. Migeon, C.J. and A.B. Wisniewski, *Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 193-206.
7. Speiser, P.W. and P.C. White, *Congenital adrenal hyperplasia*. N Engl J Med, 2003. **349**(8): p. 776-88.
8. Therrell, B.L., Jr., et al., *Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia*. Pediatrics, 1998. **101**(4 Pt 1): p. 583-90.
9. Pang, S., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia*. Pediatr Ann, 2003. **32**(8): p. 516-23.
10. Pang, S.Y., et al., *Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Pediatrics, 1988. **81**(6): p. 866-74.
11. Schnabel, D., et al., *Ergebnisse des Neugeborenen Screenings zur Früherkennung des Adrenogenitalen Syndroms in Berlin (1992-1999)*. Monatssch Kinderheilkd, 2000. **148**: p. 1006-1011.
12. Speiser, P.W., et al., *High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency*. Am J Hum Genet, 1985. **37**(4): p. 650-67.
13. New, M.I., *Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia*. Annu Rev Med, 1998. **49**: p. 311-28.
14. Prader, A., *[Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms.]*. Helv Paediatr Acta, 1954. **9**(3): p. 231-48.
15. Pang, S., *Congenital adrenal hyperplasia*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1997. **11**(2): p. 281-306.
16. New, M.I., et al., *Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency*. Acta Paediatr Jpn, 1988. **30 Suppl**: p. 79-88.
17. Hughes, I.A., *Management of congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 1988. **63**(11): p. 1399-404.
18. White, P.C. and P.W. Speiser, *Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2002. **16**(2): p. 273-88.
19. Jaaskelainen, J., et al., *Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(8): p. 687-92.
20. Bergstrand, C.G., *Growth in congenital adrenal hyperplasia*. Acta Paediatr Scand, 1966. **55**(5): p. 463-72.
21. Hughes, I.A., *Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex*. Clin Endocrinol Metab, 1982. **11**(1): p. 89-125.
22. Cutler, G.B., Jr. and L. Laue, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. N Engl J Med, 1990. **323**(26): p. 1806-13.
23. Frisch, H., et al., *Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study*. Horm Res, 2002. **57 Suppl 2**: p. 95-101.

24. Pang, S. and A. Clark, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder*. Screening, 1993. **2**: p. 105-139.
25. Miller, W.L., *Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(2): p. 241-6.
26. Lamberts, S.W., H.A. Bruining, and F.H. de Jong, *Corticosteroid therapy in severe illness*. N Engl J Med, 1997. **337**(18): p. 1285-92.
27. White, P.C., *Congenital adrenal hyperplasias*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. **15**(1): p. 17-41.
28. Moran, C., et al., *21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(6): p. 1468-74.
29. New, M.I., et al., *Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency*. J Endocrinol Invest, 1989. **12**(8 Suppl 3): p. 91-5.
30. Azziz, R., D. Dewailly, and D. Owerbach, *Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(4): p. 810-5.
31. New, M.I., et al., *Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **57**(2): p. 320-6.
32. Pang, S., *Congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. **26**(4): p. 853-91.
33. Dörr, H.G. and E. Schulze, *Das adrenogenitale Syndrom. Klinische Formen, Diagnostik und medikamentöse Therapie*. Gynäkologe, 1998. **31**: p. 539-548.
34. Schulze, E. and D. H.G., *DNA-Analytik und Neugeborenen-Screening bei Adrenogenitalem Syndrom (AGS)*. Screening Journal, 1998. **Heft 2**: p. 19-27.
35. *Screening for inborn errors of metabolism. Report of a WHO Scientific Group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1968. **401**: p. 1-57.
36. Pang, S., et al., *Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1977. **45**(5): p. 1003-8.
37. Dorche, C., et al., *Systematic neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Report of a pilot study in two centers in France*. In: Therell B.L., ed. *Advances in neonatal screening*. Elsevier, 1987: p. 289.
38. Wallace, M.A., et al., *Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Scotland*. In: Therell B.L., ed. *Advances in neonatal screening*. 1987: p. 293.
39. Suwa, S., K. Shimozawa, and T. Kitagawa, *Collaborative study on regional neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan*. In: Therell B.L., ed. *Advances in neonatal screening*. Elsevier, 1987: p. 279.
40. Balsamo, A., et al., *Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995*. Pediatrics, 1996. **98**(3 Pt 1): p. 362-7.
41. Cutfield, W.S. and D. Webster, *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand*. J Pediatr, 1995. **126**(1): p. 118-21.
42. Pang, S., et al., *A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **55**(3): p. 413-20.
43. Van der Kamp, H.J., et al., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands*. Pediatrics, 2001. **108**(6): p. 1320-4.
44. Stikkelbroeck, M.M. and B.J. Otten, *[Congenital adrenal hyperplasia: clinical aspects and neonatal screening]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2002. **146**(6): p. 246-9.
45. Larsson, A., et al., *Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia using 17-hydroxyprogesterone assay in filter paper blood spots*. Horm Res, 1988. **30**(6): p. 235-40.
46. Pang, S. and M.K. Shook, *Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia*. Curr Opin Pediatr, 1997. **9**(4): p. 419-23.
47. Dörr, H.G., et al., *Erfahrungen mit einem spezifischen Screening zur Früherkennung des AGS mit 21-Hydroxylase-Defekt*. Monatssch Kinderheilkd, 1990. **138**: p. 17-22.
48. Dörr, H.G. and U. Nennstiel-Ratzel, *Neugeborenen-Screening auf das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt*. Kinderärztliche Praxis 2005. **76**: p. 284-291.

49. Soini, E. and H. Kojola, *Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates--a new generation of nonisotopic immunoassays*. Clin Chem, 1983. **29**(1): p. 65-8.
50. Clayton, P.E., et al., *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. Horm Res, 2002. **58**(4): p. 188-95.
51. Nomura, S., *Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants*. Early Hum Dev, 1997. **49**(3): p. 225-33.
52. Allen, D.B., et al., *Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels*. J Pediatr, 1997. **130**(1): p. 128-33.
53. Nordenstrom, A., et al., *Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants*. Pediatrics, 2001. **108**(4): p. E68.
54. Torresani, T., et al., *Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17alpha-Hydroxyprogesterone to gestational age*. Screening 1994. **3**: p. 77-84.
55. Allen, D.B., et al., *Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth Study*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(8): p. 2824-9.
56. Marchill, G., et al., *Erste Ergebnisse und Erfahrungen beim AGS-Screening in Deutschland in Screening Journal*, 1998. **Heft 2**: p. 9-11.
57. Zabransky, S., *Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland*. Screening Journal, 1997. **Heft 2**.
58. Kosel, S., et al., *Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency*. Clin Chem, 2005. **51**(2): p. 298-304.
59. Pinto, G., et al., *Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2624-33.
60. Hargitai, G., et al., *Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study*. Horm Res, 2001. **55**(4): p. 161-71.
61. Thilen, A., et al., *Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency*. Acta Paediatr, 1995. **84**(8): p. 894-8.
62. Brosnan, P.G., et al., *Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia*. Arch Pediatr Adolesc Med, 1999. **153**(12): p. 1272-8.
63. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia*. Lancet, 2005. **365**(9477): p. 2125-36.
64. New, M.I., *Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14 Suppl 2**: p. 933-7.
65. Bode, H.H., et al., *Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples*. J Pediatr, 1999. **134**(2): p. 185-9.
66. Pincus, D.R., C.J. Kelnar, and A.M. Wallace, *17-Hydroxyprogesterone rhythms and growth velocity in congenital adrenal hyperplasia*. J Paediatr Child Health, 1993. **29**(4): p. 302-4.
67. Ghizzoni, L., et al., *Dynamics of 24-hour pulsatile cortisol, 17-hydroxyprogesterone, and androstenedione release in prepubertal patients with nonclassic 21-hydroxylase deficiency and normal prepubertal children*. Metabolism, 1994. **43**(3): p. 372-7.
68. Hughes, I.A., et al., *Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. Use of serial measurements of 17-OH-progesterone in plasma, capillary blood, and saliva*. Ann N Y Acad Sci, 1985. **458**: p. 193-202.
69. Shannon, I.L., et al., *The 17-hydroxycorticosteroids of parotid fluid, serum and urine following intramuscular administration of repository corticotropin*. J Clin Endocrinol Metab, 1959. **19**: p. 1477-80.
70. Dressendorfer, R.A., et al., *Development of a highly sensitive nonisotopic immunoassay for the determination of salivary 17-hydroxyprogesterone: reference ranges throughout childhood and adolescence*. Pediatr Res, 1998. **44**(5): p. 650-5.
71. Young, M.C., et al., *17OH-progesterone rhythms in congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 1988. **63**(6): p. 617-23.

72. Riad-Fahmy, D., G.F. Read, and R.F. Walker, *Salivary steroid assays for assessing variation in endocrine activity*. J Steroid Biochem, 1983. **19**(1A): p. 265-72.
73. Vining, R.F. and R.A. McGinley, *The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls*. J Steroid Biochem, 1987. **27**(1-3): p. 81-94.
74. Walker, R.F., I.A. Hughes, and D. Riad-Fahmy, *Salivary 17 alpha-hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1979. **11**(6): p. 631-7.
75. Hughes, I.A. and G.F. Read, *Simultaneous plasma and saliva steroid measurements as an index of control in congenital adrenal hyperplasia (CAH). A longitudinal study*. Horm Res, 1982. **16**(3): p. 142-50.
76. Otten, B.J., et al., *Salivary and plasma androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **57**(6): p. 1150-4.
77. Arisaka, O., et al., [*Salivary 17-hydroxyprogesterone concentration in monitoring of the treatment of congenital adrenal hyperplasia*]. Dtsch Med Wochenschr, 1988. **113**(49): p. 1913-5.
78. Hughes, I.A. and G.F. Read, *Control in congenital adrenal hyperplasia monitored by frequent saliva 17OH-progesterone measurements*. Horm Res, 1984. **19**(2): p. 77-85.
79. Hampl, R., et al., *Daily profiles of salivary cortisol in hydrocortisone treated children with congenital adrenal hyperplasia*. Eur J Pediatr, 1990. **149**(4): p. 232-4.
80. Schwartz, R.P., *Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels: "throw away the urine jug, mom, the filter paper just arrived"*. J Pediatr, 1999. **134**(2): p. 140-2.
81. Manoli, I., et al., *Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(5): p. 669-76.
82. Gussinye, M., et al., [*Adult height, pattern of growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form*]. Med Clin (Barc), 1997. **108**(3): p. 87-90.
83. Girgis, R. and J.S. Winter, *The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(12): p. 3926-9.
84. Grigorescu-Sido, A., et al., *Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome*. Horm Res, 2003. **60**(2): p. 84-90.
85. Brunelli, V.L., et al., *Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003. **16 Suppl 2**: p. 277-83.
86. ACM, Y. and G. DB, *Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood*. Acta Paediatr, 1995. **84**: p. 899-903.
87. DiMartino-Nardi, J., et al., *The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH)*. Acta Endocrinol Suppl (Copenh), 1986. **279**: p. 305-14.
88. Hauffa, B.P., A. Winter, and H. Stolecke, *Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency*. Klin Padiatr, 1997. **209**(2): p. 71-7.
89. Premawardhana, L.D., et al., *Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **46**(3): p. 327-32.
90. David, M., et al., [*Final height in 69 patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*]. Arch Pediatr, 1994. **1**(4): p. 363-7.
91. Young, M.C., J. Ribeiro, and I.A. Hughes, *Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 1989. **64**(11): p. 1554-8.
92. Rasat, R., E.A. Espiner, and G.D. Abbott, *Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens*. N Z Med J, 1995. **108**(1005): p. 311-4.
93. Cabrera, M.S., M.G. Vogiatzi, and M.I. New, *Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3070-8.
94. Jaaskelainen, J. and R. Voutilainen, *Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height*. Pediatr Res, 1997. **41**(1): p. 30-3.
95. Tung, Y.C., et al., *Adult height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia*. J Formos Med Assoc, 2005. **104**(2): p. 133-6.

96. Eugster, E.A., et al., *Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis*. J Pediatr, 2001. **138**(1): p. 26-32.
97. Klingensmith, G.J., et al., *Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility*. J Pediatr, 1977. **90**(6): p. 996-1004.
98. Van der Kamp, H.J., et al., *Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients*. Arch Dis Child, 2002. **87**(2): p. 139-44.
99. Balsamo, A., et al., *CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5680-8.
100. Weintrob, N., et al., *Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height*. Eur J Endocrinol, 1997. **136**(2): p. 188-95.
101. Kirkland, R.T., et al., *The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1978. **47**(6): p. 1320-4.
102. Muirhead, S., E.A. Sellers, and H. Guyda, *Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia*. J Pediatr, 2002. **141**(2): p. 247-52.
103. Paganini, C., et al., *Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia*. Horm Res, 2000. **54**(4): p. 164-8.
104. Lin-Su, K., et al., *Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3318-25.
105. Knorr, D. and S.G. Hinrichsen de Lienau, *Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy*. Acta Paediatr Jpn, 1988. **30 Suppl**: p. 89-92.
106. Silva, I.N., et al., *Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 1997. **77**(3): p. 214-8.
107. Gasparini, N., et al., *Growth pattern during the first 36 months of life in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)*. Horm Res, 1997. **47**(1): p. 17-22.
108. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3525-30.
109. Corvol, M.T., et al., *Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex*. Endocrinology, 1987. **120**(4): p. 1422-9.
110. Martha, P.M., Jr., et al., *Growth hormone secretion by individual somatotropes of the testicular feminized rat*. Endocrinology, 1989. **124**(3): p. 1124-30.
111. Soliman, A.T., et al., *Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog*. Metabolism, 1997. **46**(5): p. 513-7.
112. Boepple, P.A., et al., *Impact of sex steroids and their suppression on skeletal growth and maturation*. Am J Physiol, 1988. **255**(4 Pt 1): p. E559-66.
113. Wilkins, L., et al., *Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone*. J Clin Endocrinol Metab, 1951. **11**(1): p. 1-25.
114. Rappaport, R., et al., *Linear growth rate, bone maturation and growth hormone secretion in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia*. Acta Paediatr Scand, 1973. **62**(5): p. 513-9.
115. Merke, D.P. and G.B. Cutler, Jr., *New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 121-35.
116. Bonfig, W., et al., *Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(5): p. 1635-9.
117. Cornean, R.E., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, *Obesity in 21-hydroxylase deficient patients*. Arch Dis Child, 1998. **78**(3): p. 261-3.
118. Hochberg, Z., *Mechanisms of steroid impairment of growth*. Horm Res, 2002. **58 Suppl 1**: p. 33-8.
119. Charmandari, E., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2701-8.
120. Allen, D.B., *Growth suppression by glucocorticoid therapy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1996. **25**(3): p. 699-717.

121. Hargitai, G., et al., *Serum osteocalcin and insulin-like growth factor I levels in children with congenital adrenal hyperplasia*. *Horm Res*, 1999. **52**(3): p. 131-9.
122. Quintos, J.B., et al., *Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(4): p. 1511-7.
123. Tirendi, A., et al., *Growth hormone deficiency in salt-losing congenital adrenal hyperplasia*. *Eur J Pediatr*, 2002. **161**(10): p. 556-8.
124. Kerrigan, J.R., et al., *Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993. **76**(6): p. 1505-10.
125. Charmandari, E., et al., *Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. *J Endocrinol*, 2001. **169**(1): p. 65-70.
126. Dolzan, V., et al., *Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **153**(1): p. 99-106.
127. White, P.C. and M.I. New, *Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. **74**(1): p. 6-11.
128. Kuhnle, U., et al., *The effects of long-term normalization of sodium balance on linear growth in disorders with aldosterone deficiency*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1983. **102**(4): p. 577-82.
129. Greulich, W. and S. Pyle, *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford: Stanford University Press, 1959. **Ed 2**.
130. Hesse, V., et al., *Wachstumsdaten deutscher Kinder von der Geburt bis zu 18 Jahren*. *Sozialpädiatrie*, 1997. **19**: p. 20-22.
131. Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, and e. al., *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2001. **149**: p. 807-818.
132. Cole, T.J., *The LMS method for constructing normalized growth standards*. *Eur J Clin Nutr*, 1990. **44**(1): p. 45-60.
133. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. *Arch Dis Child*, 1969. **44**(235): p. 291-303.
134. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. *Arch Dis Child*, 1970. **45**(239): p. 13-23.
135. Tanner, J.M. and W.J. Israelsohn, *Parent-child correlations for body measurements of children between the ages one month and seven years*. *Ann Hum Genet*, 1963. **26**: p. 245-59.
136. Bayley, N. and S.R. Pinneau, *Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards*. *J Pediatr*, 1952. **40**(4): p. 423-41.
137. Brämwig, J.H., *Methoden zur Beurteilung der Körperlänge/-höhe, des Wachstums, des Kopfumfangs und der Stadien der Pubertätsentwicklung*. In Bruno Allolio und Heinrich M. Schulte: *Praktische Endokrinologie*. 1996.
138. Tanner, J.M., H. Goldstein, and R.H. Whitehouse, *Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents*. *Arch Dis Child*, 1970. **45**(244): p. 755-62.
139. Reinken, L. and G. van Oost, *[Longitudinal physical development of healthy children 0 to 18 years of age. Body length/height, body weight and growth velocity]*. *Klin Padiatr*, 1992. **204**(3): p. 129-33.
140. Prader, A., et al., *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development*. *Helv Paediatr Acta Suppl*, 1989. **52**: p. 1-125.
141. Sippell, W.G., *Störungen des Wachstums und der Entwicklung 6. neubearbeitete und erweiterte Auflage*.
142. Tanner, J.M. and J.M. Buckler, *Revision and update of Tanner-Whitehouse clinical longitudinal charts for height and weight*. *Eur J Pediatr*, 1997. **156**(3): p. 248-9.
143. Zellner, K., U. Jaeger, and K. Kromeyer-Hauschild, *Height, weight and BMI of schoolchildren in Jena, Germany--are the secular changes levelling off?* *Econ Hum Biol*, 2004. **2**(2): p. 281-94.
144. Ziebland, S., et al., *Desire for the body normal: body image and discrepancies between self reported and measured height and weight in a British population*. *J Epidemiol Community Health*, 1996. **50**(1): p. 105-6.

145. Wright, C.M. and T.D. Cheetham, *The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height*. Arch Dis Child, 1999. **81**(3): p. 257-60.
146. Kemperdick, H., [*Skeletal age determination in children*]. Radiologe, 1986. **26**(5): p. 216-21.
147. Lampl, M. and F.E. Johnston, *Problems in the aging of skeletal juveniles: perspectives from maturation assessments of living children*. Am J Phys Anthropol, 1996. **101**(3): p. 345-55.
148. Schmeling, A., et al., *Effects of ethnicity on skeletal maturation: consequences for forensic age estimations*. Int J Legal Med, 2000. **113**(5): p. 253-8.
149. Enrice Roske, A.-E., *Das Adrenogenitale Syndrom im Erwachsenenalter- eine retrospektive Studie zu Größen- und Gewichtsentwicklung, Körperzusammensetzung und Fertilität unter Berücksichtigung von Therapiekonzepten.*, in *Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie und Endokrinologie der Humboldt-Universität zu Berlin (Charite)*. 2002: Berlin. p. 72.
150. Urban, M.D., P.A. Lee, and C.J. Migeon, *Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia*. N Engl J Med, 1978. **299**(25): p. 1392-6.
151. Paul, D., et al., *Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(2): p. 546-51.
152. Bourguignon, J.P., *Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications*. Endocr Rev, 1988. **9**(4): p. 467-88.
153. Charmandari, E., C.G. Brook, and P.C. Hindmarsh, *Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty?* Arch Dis Child, 2002. **86**(4): p. 266-9.
154. Jessop, D.S., *Stimulatory and inhibitory regulators of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis*. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 1999. **13**(4): p. 491-501.
155. Wilson, R.C., et al., *Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(8): p. 2322-9.
156. Krone, N., et al., *Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1059-65.
157. Thil'en, A., et al., *Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden*. Pediatrics, 1998. **101**(4): p. E11.
158. Groschl, M., M. Rauh, and H.G. Dorr, *Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 1200-4.
159. Rivkees, S.A. and J.D. Crawford, *Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth*. Pediatrics, 2000. **106**(4): p. 767-73.
160. Volkl, T.M., et al., *Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Pediatrics, 2006. **117**(1): p. e98-105.
161. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. BMJ, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
162. Kurth, B.M. and A. Schaffrath Rosario, [*The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 736-43.
163. Whitaker, R.C., et al., *Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity*. N Engl J Med, 1997. **337**(13): p. 869-73.
164. Rolland-Cachera, M.F., et al., *Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity*. Am J Clin Nutr, 1984. **39**(1): p. 129-35.
165. Cowley, M.A., et al., *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus*. Nature, 2001. **411**(6836): p. 480-4.
166. Considine, R.V. and J.F. Caro, *Leptin: genes, concepts and clinical perspective*. Horm Res, 1996. **46**(6): p. 249-56.
167. Charmandari, E., et al., *Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 2114-20.

168. Bottner, A., et al., *Increased body fat mass and suppression of circulating leptin levels in response to hypersecretion of epinephrine in phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT)-overexpressing mice*. *Endocrinology*, 2000. **141**(11): p. 4239-46.
169. Biason-Lauber, A., M. Zachmann, and E.J. Schoenle, *Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche*. *Endocrinology*, 2000. **141**(4): p. 1446-54.
170. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. *Endocr Rev*, 1997. **18**(6): p. 774-800.
171. Wabitsch, M., et al., *Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells*. *Diabetes*, 1996. **45**(10): p. 1435-8.
172. Utriainen, T., et al., *Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects*. *Diabetes*, 1996. **45**(10): p. 1364-6.
173. Böhm, A. and E. al., *Körperliche Entwicklung und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen – Eine Analyse von Daten aus ärztlichen Reihenuntersuchungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes im Land Brandenburg*. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002. **150** p. 48-57.
174. Glass, A.R., *Endocrine aspects of obesity*. *Med Clin North Am*, 1989. **73**(1): p. 139-60.
175. Frystyk, J., et al., *Free insulin-like growth factors in human obesity*. *Metabolism*, 1995. **44**(10 Suppl 4): p. 37-44.

**7. Anhang****Verteilung der Genotypen und AGS-Formen bei 68 Patienten**

Patient	Geschlecht	Genotyp	AGS-Form
1	W	Del/Del	SV
2	M	30 kb Del/I2G	SW
3	M	30 kb Del/I2G	SW
4	M	30 kb Del/Del	SW
5	W	Konv./ 30 kb Del	SW
6	M	I2G/I2G	SW
7	M	I2G/I2G	SW
8	W	30 kb Del/I2G	SW
9	M	Konv./?	SW
10	M	Konv./I2G	SW
11	M	Pro453Ser/Pro453Ser	LO
12	W	Ile172Asn/?	SV
13	W	Ile172Asn/?	SV
14	W	I2G/I2G	SW
15	W	Pro30Leu/Pro30Leu	LO
16	W	30 kb Del/I2G	SW
17	M	Ile172Asn/Del	SV
18	W	I2G/I2G	SW
19	M	I2G/Ile172Asn	SV
20	M	30 kb Del/I2G	SW
21	M	30 kb Del/Q318X	SW
22	W	Exon 6 Cluster;Val281Leu/Del	SW
23	W	Konv./ rare Del	SW
24	W	I2G;8bp-Del/I2G	SW
25	W	Ile172Asn/Ile172Asn	SV
26	W	Ile172Asn/I2G	SV
27	W	Pro463Leu(de novo)?	LO
28	M	Arg356Trp/Arg356Trp	SW
29	M	Del/Del	SW
30	W	Q318X/Val281Leu	SV
31	W	Del/Ile172Asn	SV
32	M	Del/Ile172Asn	SV
33	W	Val281Leu/Val281Leu	LO

34	W	30kb Del/30kb Del	SV
35	W	Del/Del	SW
36	M	Del/Ile172Asn	SV
37	M	I2G/I2G	SW
38	W	Val281Leu/Del	LO
39	M	Del/Del	SW
40	W	I2G/I2G	SW
41	W	I2G;8bp Del/Pro453Ser	LO
42	M	Pro453Ser/Pro453Ser	LO
43	M	I2G/Del	SW
44	M	Del/Del	SW
45	W	I2G;8bp Del; Q318X/?	SW
46	W	Ile172Asn/Del	SV
47	M	I2G/I2G	SW
48	M	I2G/Del	SW
49	W	I2G; 8bp Del/?	SW
50	W	I2G/Del	SW
51	W	Pro453Ser/?	LO
52	M	Del/Del	SW
53	W	Del/Del	SW
54	W	Pro105Leu;8 bp Del/?	SW
55	W	Q318X/Del	SW
56	M	Ile172Asn/?	SV
57	W	Ile172Asn/Del	SV
58	W	Del/Del	SW
59	M	Del/Del	SW
60	W	Val281Leu/Val281Leu	LO
61	W	I2G/Del	SV
62	W	Ile172Asn/Arg356Trp	SV
63	W	30kb Del/30kb Del	SW
64	W	I2G/Del	SW
65	W	Del/Ile172Asn	SW
66	W	I2G/30 kb Del	SW
67	M	Del/Ile172Asn	SV
68	W	I2G/Gly178Arg(de novo)	LO

M = Männlich, W = Weiblich, SW = Salt-Wasting, SV = Simple Virilizing, LO = Late Onset

Exon 6 Cluster besteht aus folgenden Mutationen: I235N, V236E, M28K in Exon

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Gegenüberstellung des chronologischen Alters dem Skeletalter. Dargestellt sind Mittelwert, Standardabweichung sowie Ergebnisse der statistischen Analyse	39
Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Patienten mit erreichten Endgröße sowie Projected und Predicted Height. Angaben als Anzahl der Patienten	41
Tabelle 3: Tabellarische Zusammenstellung der Patienten mit bekannter Elternzielgröße	44
Tabelle 4: Vergleich der Erwachsenengröße und der Elternzielgröße von 72 Patienten. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm	46
Tabelle 5: Geschlechtsspezifischer Vergleich der Erwachsenengröße und der Elternzielgröße in verschiedenen klinischen Formen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm	47
Tabelle 6: Tabellarische Zusammenstellung der Endgrößen der Patienten, die ausgewachsen waren	48
Tabelle 7: Tabellarische Gegenüberstellung der erreichten Endgröße zur Elternzielgröße von 21 Patienten. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm	50
Tabelle 8: Tabellarische Zusammenstellung aller Patienten mit Wachstumsdifferenz. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm	52
Tabelle 9: Tabellarische Zusammenstellung der Elternziel-, End-, Erwachsenengrößen und Wachstumsdifferenzen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung in SDS	52
Tabelle 10 : Charakterisierung der Gruppen vor versus nach der Einführung des Screenings	56
Tabelle 11: Darstellung der Wachstumsdifferenz der beiden Screening – Gruppen als Mittelwert und Standardabweichung in SDS und cm	57
Tabelle 12: Zusammenfassung der Methoden zur Bestimmung der Erwachsenengröße bzw. der Wachstumsdifferenz in Screening-Gruppen. Die Daten zeigen die mittlere Wachstumsdifferenz $\pm$ Standardabweichung	59
Tabelle 13: Gegenüberstellung der Wachstumsdifferenzen als SDS bei 12 Patienten, die mittels tatsächlich erreichten Endgrößen sowie retrospektiv bestimmtem Projected Height errechnet wurden	60
Tabelle 14: Gegenüberstellung von zwei Methoden zur Bestimmung der Erwachsenengröße bei 13 Patienten. Dargestellt sind Erwachsenengrößen in cm	61

Tabelle 15: Gegenüberstellung der mittleren Hydrokortisondosierung in den ersten zwei Lebensjahren in Screening-Gruppen und statistische Ergebnisse. Dargestellt ist die mittlere Dosis in mg/ m <sup>2</sup> /Tag ± Standardabweichung	63
Tabelle 16: Zusammenfassung der Hydrokortison-Dosen ± Standardabweichungen in mg/m <sup>2</sup> /Tag sowie statistischer Ergebnisse bezüglich der Unterschiede in der Hydrokortison-Dosierung zwischen den Screening-Gruppen	65
Tabelle 17: Charakterisierung der Therapie-Gruppen bezüglich der Anzahl und Verteilung der klinischen Formen beim festgesetzten Glukokortikoiddosis-Grenzwert von 18 mg m <sup>2</sup> /Tag bzw. 30mg/ m <sup>2</sup> /Tag	66
Tabelle 18: Einfluss der Hydrokortisondosierung im ersten, zweiten sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen auf die Wachstumsdifferenz mit therapeutischem Grenzwert von	67
Tabelle 19: Einfluss der Hydrokortisondosierung im ersten, zweiten sowie in den ersten beiden Lebensjahren zusammen auf die Wachstumsdifferenz der gescreenten Kinder	68
Tabelle 20: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse der Korrelationen nach Spearman zwischen der Hydrokortison-Dosierung in der Pubertät und der Wachstumsdifferenz	70
Tabelle 21: Verteilung der BMI-SDS's im Kleinkindesalter, prä-, und pubertär	72
Tabelle 22: Gruppeneinteilung der Kinder bezüglich des Skeletalters bei Speicheltesteingführung	74
Tabelle 23: Einfluss der Therapieüberwachung mit 17-OHP- Speicheltest auf die Wachstumsdifferenz	75
Tabelle 24: Beziehung zwischen dem Alter bei 17-OHP- Speicheltesteingührung und dem Wachstum. Dargestellt ist die mittlere Wachstumsdifferenz und Standardabweichung in SDS	75
Tabelle 25: Zusammenfassung der Korrelationen nach Spearman zwischen dem Alter bei Speicheltesteingührung und der Hydrokortison-Dosis	78

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Syntheseweg der Steroidhormone	6
Abbildung 2: Prader-Einteilung der Virilisierung des äußeren Genitales. Dargestellt ist das äußere weibliche Genitale in der sagitalen Ebene	8
Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach Geschlecht und AGS-Form	38
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Patienten bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit	38
Abbildung 5: Chronologisches Alter und Skeletalter zum Zeitpunkt der letzten Skeletalterbestimmung bei Patienten vor- und nach der Einführung des Neugeborenen Screenings	40
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Erwachsenengröße in SDS abhängig von den klinischen Formen und dem Geschlecht	42
Abbildung 7: Darstellung der Elterzielgröße in verschiedenen ethnischen Gruppen unseres Patientenkollektivs	45
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Endgröße und der EZG von 21 Patienten.	49
Abbildung 9: Diagnosezeitpunkt des AGS in beiden Screening – Gruppen in Abhängigkeit von der klinischen AGS-Form und dem Geschlecht	54
Abbildung 10: Einfluss des Screenings auf die Wachstumsdifferenz in Abhängigkeit vom Geschlecht und von den klinischen Formen	58
Abbildung 11: Mittlere Hydrokortison-Dosierung in mg/m <sup>2</sup> /Tag in verschiedenen Altersstufen	64
Abbildung 12: Wachstumsdifferenzen der Patienten in Abhängigkeit von der mittleren Hydrokortison-Dosierung in der Pubertät	70
Abbildung 13: Mittlerer BMI-SDS der Patienten im Kleinkindesalter, prä- sowie pubertär	71

## 10. Abkürzungsverzeichnis

### **A**

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ADH	Antidiuretisches Hormon

### **B**

BMI	Body Mass Index
-----	-----------------

### **C**

CRH	Corticotropin releasing hormone
-----	---------------------------------

### **E**

EZG	Elternzielgröße
-----	-----------------

### **G**

GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon

### **H**

17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
HWZ	Halbwertszeit

### **I**

IGF-1	Insulin like growth Faktor 1
IGFBP3	Insulin like growth Faktor Binding Protein 3, IGF-Bindungsprotein

### **L**

LO	Late Onset = nichtklassische Form des AGS
----	---

### **N**

NNR	Nebennierenrinde
-----	------------------

### **P**

PRA	Plasma Renin Aktivität
-----	------------------------

### **S**

SA	Skeletalter
SD	Standardabweichung
SDS	Standardabweichungsscore
SV	Simple Virilising = einfach virilisierende Form des AGS
SW	Salt Wasting = AGS mit Salzverlust

## **Danksagung**

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Annette Grüters für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit. Außerdem danke ich herzlich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Heiko Krude für seine Hilfestellungen, Anregungen und stetige Bemühungen. Ebenso gilt mein großer Dank an Herrn Dr. med. Oliver Blankenstein, der mir stets beratend zur Seite stand.

Allen Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung danke ich für die Hilfsbereitschaft und Geduld, die sie mir entgegenbrachten.

Nicht zuletzt gilt mein größter Dank meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden für Ihre unermüdliche Unterstützung, Motivation und konstruktive Kritik.

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Lidia Letoutchi, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse krankheits- und therapiebedingter Einflussfaktoren auf das Wachstum der Kinder mit Adrenogenitalem Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der im Neugeborenen Screening diagnostizierten Kinder“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

28.06.2010

Lidia Letoutchi

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.