

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

EINFLUSS AUF DAS WACHSTUM UND DIE WACHSTUMSHORMON- SEKRETION BEI PATIENTEN MIT ANOREXIA NERVOSA MIT FRÜHEM MANIFESTATIONSALTER

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Irina von Gwinner-Bühning
aus Stuttgart

Dekan: Prof.Dr.med Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich
2. Prof. Dr. med. H. Lehnert
3. Prof. Dr. med. U. Lehmkuhl

Datum der Promotion: 12.Mai 2005

INHALT

	Seite:
I. EINLEITUNG und LITERATURÜBERSICHT	6
1. DEFINITION	6
2. GESCHICHTE UND EPIDEMIOLOGIE	7
3. ANOREXIA NERVOSA MIT FRÜHEM MANIFESTATIONSALTER	8
3.1. Besonderheiten der Anorexia nervosa mit frühem Manifestationsalter	9
3.2. Folgen der Anorexia nervosa mit frühem Krankheitsbeginn	11
4. ENDOKRINOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	11
4.1. Hypothalamus - Hypophysen - Gonaden - Achse	12
4.2. Hypothalamus - Hypophysen - Schilddrüsen - Achse	12
4.3. Hypothalamus - Hypophysen - Nebennieren - Achse	13
4.4. Prolaktinsekretion	13
4.5. Hypothalamus - Hypophysäre – Wachstumshormonsekretion	13
4.5.1. Basale Wachstumshormonspiegel	14
4.5.2. Circadiane Rhythmik	15
4.5.3. Stimulationsteste	15
5. FRAGESTELLUNG	19

II.	PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	20
1.	PATIENTEN	20
2.	UNTERSUCHUNGSMETHODEN	21
2.1.	Klinische Daten	21
2.2.	Laboruntersuchungen	21
2.2.1.	Wachstumshormonsekretion	21
2.2.2.	Schilddrüsenhormonachse	23
2.2.3.	Gonadotropinsekretion	24
3.	AUSWERTUNG; STATISTIK	25
III.	ERGEBNISSE	26
1.	ERGEBNISSE DER KLINISCHEN ERHEBUNG	26
1.1.	Geschlechterverteilung	26
1.2.	Altersverteilung, Erkrankungsdauer	26
1.3.	Körpermaße	27
1.3.1.	Größe	28
1.3.2.	Vergleich prospektive Endgröße - Elternzielgröße	28
1.3.3.	Gewicht	30
1.3.4.	Gewichtsabnahme	31
1.3.5.	"Body - mass - index"	31
1.3.5.	Größe / Gewicht Scattergram	33
1.4.	Pubertäts - und Menstruationsstatus	34
2.	ERGEBNISSE DER ENDOKRINOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	37
2.1.	Wachstumshormonsekretion	37
2.2.	Schilddrüsenhormonachse	41
2.3.	Gonadotropinsekretion	44

3.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	46
IV.	DISKUSSION	48
1.	WACHSTUMSPROGNOSE	48
2.	ENDOKRINOLOGISCHE DATEN	50
2.1.	Wachstumshormonsekretion	50
2.2.	Schilddrüsenhormonachse	52
2.3.	Gonadotropinsekretion	53
3.	GIBT ES UNTERSCHIEDE IN DER ERKRANKUNG BEI FRÜHER ODER SPÄTER MANIFESTATION?	53
4.	AUSBLICK	55
V.	ZUSAMMENFASSUNG	
VI.	LITERATURANGABEN	60

I. EINLEITUNG

1. DEFINITION

Unter Anorexia nervosa versteht man eine, ganz überwiegend bei Mädchen in der Präpubertät und Pubertät erstmals auftretende, erhebliche Gewichtsabnahme, deren Ursachen zu suchen sind in psychologischen, soziokulturellen und biologischen Faktoren (Definition nach ICD 10) (42).

Die aus der Gewichtsabnahme resultierende Unterernährung unterschiedlichen Schweregrades, führt sekundär zu einer Reihe endokriner und metabolischer Störungen (36,53). Einige dieser Veränderungen haben Eingang gefunden in die **Diagnostischen Leitlinien nach ICD-10** (42), d.h. die Diagnose einer Anorexia nervosa wird heute auch an Hand ihrer sekundären Veränderungen - objektiv messbaren Daten - gestellt:

I. Körpergewicht mindestens 15% unter dem erwarteten Gewicht (durch Gewichtsverlust oder nie erreichtes Gewicht) oder BMI-Index von 17,5 oder weniger.

II. Der Gewichtsverlust ist selbst herbeigeführt durch:

- a. Vermeiden hochkalorischer Speisen
- b. selbst induziertes Erbrechen
- c. selbst induziertes Abführen
- d. übertriebene körperliche Aktivität
- e. Gebrauch von Appetitzüglern und / oder Diuretika

III. Körperschema-Störungen in Form einer spezifischen psychischen Störung: die tief verwurzelte Angst dick zu werden; die Betroffenen legen eine sehr niedrige Gewichtsschwelle für sich fest.

IV. Eine endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Sie manifestiert sich bei Frauen als Amenorrhoe und bei Männern als Libido- und Potenzverlust.

Bekannt sind ferner häufig erhöhte Wachstumshormon- und Kortisolspiegel, eine Änderung des peripheren Metabolismus von Schilddrüsenhormonen und Störungen der Insulinsekretion.

V. Bei Beginn der Erkrankung vor der Pubertät ist die Abfolge der pubertären Entwicklungsschritte verzögert oder gehemmt (Wachstumsstillstand; fehlende Brustentwicklung und primäre Amenorrhoe beim Mädchen, bei Jungen bleibt das Genitale infantil). Nach Remission wird die Pubertätsentwicklung häufig normal abgeschlossen, die Menarche tritt häufig mit erheblicher Verzögerung ein.

2. GESCHICHTE UND EPIDEMIOLOGIE

Erstmalig wurde das Krankheitsbild der Anorexia nervosa von MORTON 1689 beschrieben, der die Charakteristika des klinischen Erscheinungsbildes folgendermaßen beschreibt: "Ich erinnere mich nicht, dass ich in meiner ganzen praktischen Tätigkeit jemanden gesehen habe, der am Leben ist, so geschwächt von dem höchsten Grad der Auszehrung; wie ein Skelett nur mit Haut bekleidet" (57).

"Wieder entdeckt" wurde die Krankheit gegen Ende des 19ten Jahrhunderts gleichzeitig von GULL (34) 1873, der den Begriff "Anorexia nervosa" prägte und LASEGUE (49), auch 1873, dessen Beschreibung des Krankheitsbildes die Bezeichnendste war. Die Anorexia nervosa ist seitdem vielfach neu untersucht und beschrieben worden, in einem besonderen Ausmaß jedoch in den letzten zwei Jahrzehnten (24,28, 30,35,47, 76,77).

Dieses steigende Interesse ist nicht zuletzt durch eine Zunahme der Prävalenz der Anorexia nervosa zu verstehen (58,66). In einer epidemiologischen Studie in Schweden kamen CULBERG u. ENGSTROM - LINDBERG 1988 zu dem Ergebnis, dass bis zu 0,8% der besonders anfälligen Bevölkerungsgruppe, das sind jugendliche Mädchen der Mittelklasse, betroffen sein können (20).

Von WILLIAMS und KING (1987) wird diese Entwicklung nicht auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zurück geführt, sondern auf eine demographische Veränderung, im Sinne einer Zunahme der besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppe (junge Frauen) und eine erhöhte Frequenz an Wiederaufnahmen der Erkrankten ins Krankenhaus (87). Ebenfalls scheint die Bereitschaft, die Diagnose einer Magersucht zu stellen, gewachsen zu sein (86).

LUCAS (1991) konnte ebenfalls keine Zunahme der Gesamtinzidenz von Anorexia nervosa feststellen, bei Differenzierung bezüglich des Alters allerdings, stellte sich ein stark erhöhtes Risiko an Anorexia nervosa zu erkranken in der Gruppe der unter 20 jährigen, insbesondere der 15-20 jährigen dar. Eine weniger deutliche Zunahme der Inzidenz von Anorexia nervosa gab es auch bei den 10-14 Jährigen (52). Seine Erklärung dafür ist das Vorhandensein von zwei Typen von Anorexia nervosa. Wobei die schwerere Form, der Typ I, in ihrer Inzidenz unverändert ist, während der Typ II, eine mildere Form, mit weniger chronischem Verlauf und dessen Ursachen mehr in soziokulturellen Gegebenheiten (z.B. Schlankheitsideal) zu suchen sind, an Häufigkeit zunimmt.

3. ANOREXIA NERVOSA MIT FRÜHEM MANIFESTATIONSALTER

Auch dieses Krankheitsbild wurde schon im letzten Jahrhundert beschrieben, der erste Bericht stammt von GULL, der 1894 ein präpubertäres Mädchen mit den typischen Charakteristika einer Magersucht beschreibt.

Zunächst muß die Frage gestellt werden, ab wann von einem frühen Manifestationsalter gesprochen werden kann: Als Einschlusskriterien wählten Autoren von "early-onset"-Studien entweder ein bestimmtes Alter oder ein definiertes Stadium der Pubertätsentwicklung. IRWIN (1984) bezog z.B. nur Kinder bis 12 Jahren bei erster Aufnahme ins Krankenhaus in seine Studie ein (43), während FOSSON (1987) ein Alter von 14 Jahren bei Erkrankungsbeginn als Grenze setzte (26). RATHNER (1985) definierte einen frühen Krankheitsbeginn bei einem Durchschnittsalter der Stichprobe jünger als 15 Jahren und ein Höchstalter von 17 Jahren bei Erstmanifestation (66).

Bei Autoren, die die Pubertätsentwicklung als Kriterium heranzogen, nahm JACOBS (1986) nur Kinder mit noch keinen Anzeichen der Pubertät in seine Studie auf (44), HIGGS (1989) hingegen Kinder mit noch keiner abgeschlossenen Pubertätsentwicklung (39).

3.1. Besonderheiten der Anorexia mit frühem Krankheitsbeginn

Als Ursachen für eine Anorexia nervosa mit frühem Krankheitsbeginn wurde in verschiedenen Studien (39,43) kein wesentlicher Unterschied zu denen der klassischen Pubertätsmagersucht gefunden, für die - wie der Name schon sagt - die Pubertät einen wichtigen pathognomonischen Faktor darstellt.

JACOBS (1986) sieht die Anorexia nervosa mit frühem Krankheitsbeginn als eine Variante der Erwachsenen -, oder Pubertätsmagersucht (44). Jedoch zeigen die präpubertären Patienten eine signifikant höhere prämorbid Inzidenz von Ernährungsstörungen im Kindes-, und Kleinkindalter, Verhaltensstörungen und das Auftreten von Essstörungen in der Familie.

Gleichzeitig taucht auch immer wieder die Frage auf, ob Anorexia nervosa im Kindesalter nicht eine kindliche Form einer affektiven Störung ist (26,37,44), da häufig schwere depressive Verstimmungen bei diesen Kindern beobachtet werden können.

So beobachtete IRWIN zum Beispiel, dass diese Kinder schon früh, vor der totalen Abmagerung, das Bild des Endstadiums der Anorexia nervosa bieten, mit extremer Zurückgezogenheit, Depressivität und Erschöpfung (43).

RATHNER hingegen konnte keinen Unterschied bezüglich des körperlichen und psychischen Schweregrades der Erkrankung im Vergleich zu erwachsenen Patienten finden (66).

Bei den Methoden zur Gewichtsreduktion überwiegen bei den Kindern die sog. "dieters" mit strikter Nahrungs-, und häufiger als bei älteren Patientinnen auch Flüssigkeitseinschränkung, während der "vomiter and purger"- Typ mit bulimischen Attacken, ebenso wie Laxantien-, und Diuretikaabusus seltener zu finden sind (7,43,66).

Als weiteres Charakteristikum wird von einem größeren Anteil von männlichen Erkrankten in "early-onset"-Studien berichtet (26,39,44).

Zur Verlaufsbeobachtung und Prognose der Magersucht mit frühem Krankheitsbeginn, gibt es ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse:

BRYANT-WAUGH, die 30 Kinder mit "early-onset"- Anorexia nervosa, einem Durchschnittserkrankungsalter von 11,7 Jahren (7,72-14,33) und einer Durchschnittskatamnesedauer von 7,2 Jahren (2-17) untersuchte, fand als ungünstige Prognosefaktoren ein junges Erkrankungsalter (<11 Jahre), zusätzliche psychiatrische

Symptome, v.a. Depression und ein gestörtes Familienleben (11). Ebenso geht JACOBS von einer schlechten Prognose für die Kinder aus, auch wegen der schon erwähnten auffallend häufigen und schwererwiegenden Problematiken in den Familien (44).

HIGGS beobachtete dagegen einen Verlauf ähnlich dem der Krankheit der Erwachsenen (39). In seiner Studie hatte auch eine Erkrankung im Alter <12 Jahre und in frühen Stadien der Pubertätsentwicklung keinen negativen Einfluss auf die Prognose. Eine Verschlechterung der Prognose sah allerdings auch er bei zusätzlich bestehender psychiatrischer Symptomatik, insbesondere bei Zwangsverhalten. Die Ergebnisse dieser Studie deuteten ebenfalls auf eine schlechte Prognose für diejenigen Kinder hin, die von überdurchschnittlich großem Körperwuchs bei Erkrankungsbeginn waren. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die auffallende Körpergröße eine Sensibilisierung bezüglich des eigenen Körperbildes ("body - image") bewirkt.

Der Anteil der Jungen ist bei den präpubertären Patienten größer, katamnestisch zeigte sich für sie allerdings in HIGGS Studie eine bessere Prognose als für die Mädchen gleichen Alters (39,44).

REMSCHMIDT (1988) berichtet in seiner Katamnesestudie von einem relativ günstigen Ergebnis (68). Er untersuchte ein Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 13,3 Jahren bei Erkrankungsbeginn und einem Katamneseintervall von durchschnittlich 11,7 Jahren. Allerdings bedeutet hier eine relativ günstige Prognose lediglich, dass sich 44% bei der Nachbefragung als unauffällig bezeichnen. An Anorexia nervosa erkrankt waren noch 25%.

Aufgrund des geringeren natürlichen Körperfettanteils ist die Zeitspanne zwischen Beginn der konsequenten Nahrungseinschränkung bis zur totalen Auszehrung bei Kindern geringer (43,66). Diese Tatsache kann dazu führen, dass die erkrankten Kinder aufgrund der früh sichtbar werdenden körperlichen Symptome, nach einem nur kurzem Krankheitsintervall einer Therapie zugeführt werden, was nach Ansicht A. H. WHITAKER als prognostisch günstig zu werten ist (86).

Da aber das Bewusstsein des Auftretens von Essstörungen im Kindesalter bei nicht psychiatrisch tätigen Ärzten gering ist (12), wird die Behandlung oft stark verzögert, da lange andere Ursachen der Abmagerung ausgeschlossen werden (26).

3.2. Folgen der Anorexia mit frühem Krankheitsbeginn

RUSSEL (1983) untersuchte, ob es bei Anorexia nervosa mit präpubertärem Krankheitsbeginn, dauerhaft zu 1. einer Beeinträchtigung der Entwicklung der Brust, 2. einem verminderten Wachstum und 3. einer persistierenden Amenorrhoe kommen kann (73).

Es stellte sich eine Abhängigkeit von der Krankheitsdauer heraus d.h., ab einer gewissen Dauer der Erkrankung war ein Aufholwachstum, wie es an anderer Stelle beschrieben wird (64), nicht mehr möglich. Das gleiche gilt für eine weitere Entwicklung der Brust und des Auftretens spontaner uteriner Blutungen. Die Möglichkeit eines medikamentösen Eingreifens, in Form einer hormonellen Substitution mit Östrogen- und Progesteronpräparaten, war jedoch noch gegeben.

Kleinwuchs und eine verzögerte Pubertät wurden ebenso als Risikofaktoren für die Entwicklung einer anorektischen Essstörung identifiziert (10), so z.B. von NUSSBAUM (1985) dessen Patientenkollektiv, bestehend aus 84 jungen Frauen, signifikant kleiner war als die Kontrollgruppe (63). Dass diese Kleinwüchsigkeit nicht Folge der Anorexie war schloss er aus der Tatsache, dass 80% der Patientinnen deutlich nach der Menarche erkrankt waren. Dass durchschnittliche Erkrankungsalter, definiert als Alter bei Auftreten der ersten Krankheitssymptome, bzw. bemerken oder auffällig werden dieser, lag bei 14,6 Jahren. Es handelt sich also nicht um eine Studie über Magersucht mit frühem Manifestationsalter.

NIELSEN (1985) beobachtete ein normales Größenwachstum bei Patienten mit Anorexia nervosa prä- und postmorbide, allerdings konnte er eine deutliche Wachstumsverzögerung, eine vorübergehend Abweichung von der nachher durch Aufholwachstum wieder erreichten Perzentilenkurve, während der Dauer der Erkrankung feststellen (61). Hier war das Durchschnittsalter bei Erkrankung 12,88 Jahre, also ein deutlich jüngeres Untersuchungskollektiv.

4. ENDOKRINOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

Es sind viele Übersichtsarbeiten zu den endokrinen Veränderungen bei Anorexia nervosa erschienen (z.B. 1,5,60,72).

4.1. Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Einheitlich wird eine Veränderung der Gonadotropin-Sekretion in ein infantiles Sekretionsmuster (46) und ein stark erniedrigter Östrogen-Spiegel beschrieben (29,72). Die Amenorrhoe ist eines der frühesten und gleichzeitig eines der Kardinalsymptome, häufig tritt sie auf bevor ein signifikanter Gewichtsverlust nachzuweisen ist. Dies spielt jedoch in der Präpubertät keine Rolle, da hier die Gonadotropin - Sekretion naturgemäß noch infantil, d.h. niedrig ist.

Der LH-und FSH-Anstieg nach Stimulation durch das hypothalamische "releasing-hormone" LH-RH ist deutlich vermindert (29,71) und tritt gewichtsabhängig deutlich verspätet, im Vergleich zu Normalgewichtigen, auf (84).

4.2. Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Bei den Schilddrüsenhormonen ist charakteristischerweise das biologisch aktive Trijodthyronin (T3) stark erniedrigt, korrelierend zum Grad des Untergewichtes (36,50) und das sog. reverse T3, ein hormonell weniger aktives T3 - Isomer, erhöht. Daraus resultiert eine hypothyreote Stoffwechsellage, die bei Patienten mit Anorexia nervosa häufig zu beobachten ist und mit den Symptomen Bradykardie, Kälteintoleranz, trockene Haut, Obstipation und verlängerter Eigenreflexzeit einhergeht (19,53).

Auch der Thyroxin-, ebenso wie der basale TSH-Spiegel sind meist niedrig, jedoch im unteren Normbereich zu messen (50,72).

Die Stimulation der Hypophyse durch TRH zeigt einen Verzögerten TSH - Anstieg (3,16,72), d. h. der max. Anstieg erfolgt später als nach 30 Minuten (was einer normalen Stimulation entsprechen würde). Von einigen Untersuchern wurde eine abgeschwächte TSH - Reaktion auf TRH beobachtet (16,82).

Grundsätzlich handelt es sich bei diesen Veränderungen, dem "Low - T3 - Syndrom", nicht um eine echte Hypothyreose, sondern um eine Stoffwechseleränderung, bei der es durch eine allgemein verminderte Dejodaseaktivität in der Körperperipherie zu einer Konversionshemmung von T4 zu T3 und vor allem auch des weiteren Abbau von rT3 zu den Dijodthyroninen (1,13,72) kommt. Dies wird auch bei Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen beobachtet und dort als "Non-thyroid-illness" oder "Euthyroid-sick-syndrome" bezeichnet.

Die beschriebenen Veränderungen lassen sich als Schutzreaktion des Organismus zur Verminderung der Katabolie deuten. Sie treten auch bei Fastenzuständen Normal- oder Übergewichtiger, sowie bei schweren Erkrankungen auf (16).

4.3. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse

Der Cortisol-Spiegel ist bei Patienten mit Anorexia nervosa typischerweise stark erhöht (27,32,53). Die Ausscheidung von Cortisol und seinen Metaboliten im Urin kann bis auf Werte die einem Cushing-Syndrom entsprechen erhöht sein (32), jedoch ohne die entsprechende klinische Symptomatik. Diese Beobachtung spricht für eine Cortisolresistenz bei diesen Patienten. Die zirkadiane Rhythmik der Cortisolausschüttung wird als abgeflacht auf einem deutlich höherem Niveau, aber dennoch erhalten, beschrieben (22,27).

Auch die Cortisolsuppression im Dexamethason-Hemmtest ist gewichtsabhängig vermindert (27,72).

Dieser Hypercortisolismus ist nicht hypophysär bedingt; die basalen ACTH-Werte sind normal und nach Stimulation mit dem hypothalamischen releasing-Faktor CRF erfolgt ein gar verminderter ACTH Anstieg (32) entsprechend der allgemeinen Herunterregulierung der hypothalamischen-hypophysären Funktion. Eine Erklärung der Nichtwirksamkeit des erhöhten Cortisolspiegels auf molekularer Ebene liegt jedoch nicht vor.

4.4. Prolaktin

Basale Prolaktinwerte im Serum sind normal (5,72,84), das Tagesprofil zeigt einen niedrigen und eingeeengten Verlauf (22) und der TRH-induzierte Anstieg ist verzögert (84).

4.5. Hypothalamisch-hypophysäre-Wachstumshormonsekretion

Von widersprüchlichen Befunden wird bezüglich des Wachstumshormons berichtet:

In den Arbeiten von NEWMANN u. HALMI, ARO, BRAMBILLA, MASUDA wird von einem z.T. stark erhöhtem basalen HGH- Wert berichtet (3,9,56,60), während andere Autoren normale basale HGH-Werte beobachten konnten (60, 78). Der IGF - Spiegel ist jedoch erniedrigt (14,65,79) und von den meisten Untersuchern wurde eine überschießende Stimulation der hypophysären Wachstumshormonsekretion durch das

hypothalamische "Growth-hormone-releasing-hormone (GHRH) beobachtet (9,56,62,71).

4.5.1. Basale Wachstumshormonspiegel

Über die Ursachen des erhöhten basalen GHG herrscht keine Einigkeit. Möglicherweise spielen Hypoglykämie, Hypoaminoazidämie, das erniedrigte IGF-1 und vermutlich auch eine erniedrigte Somatostatinausschüttung eine Rolle.

Die Autoren DE ROSA und GARFINKEL führen das erhöhte GHG auf die Hungersituation zurück, bei der die akute und chronische Hypoglykämie zu einer Sekretionssteigerung des Wachstumshormons, als kontrainsulinäres Hormon (ebenso des Cortisols), führt (29,72). Dieses schlossen sie aus der Beobachtung, dass das GHG bei ausreichend kalorischer Nahrungszufuhr prompt im Normbereich zu messen ist.

Eine ähnliche Beobachtung machte auch BRAMBILLA 1987, der eine Normalisierung des basalen GHG nach einer geringgradigen Gewichtszunahme, lange vor Erreichen des Normalgewichtes, beobachtete (9).

NEWMANN u. HALMI und ARO dagegen kamen zu dem Ergebnis, dass die Ursache der GHG-Erhöhung in dem niedrig gemessenem IGF-1 liegt (3,60). Dieser hauptsächlich in der Leber gebildeten Wachstumsfaktor vermitteln die Wachstumshormonwirkung auf die Proteinsynthese. Von ihm ist bekannt, dass er über ein negatives Feedback die GHG - Sekretion auf hypophysärer- und hypothalamischer Ebene hemmt (56,58). Auf hypophysärer Ebene hemmt IGF-1 die GHG - Sekretion direkt, auf hypothalamischer Ebene stimuliert es über ein positives Feedback die Somatostatin - Freisetzung.

Die negative Korrelation zwischen den GH- und den IGF-1-Werten, die TANAKA in ihrer Untersuchung von 1985 beobachtete, unterstützt ebenfalls diese Hypothese, dass bei Anorexia nervosa, der inhibitorische Effekt der IGF auf die GHG - Freisetzung reduziert ist. IGF wird auf Grund der Malnutrition vermindert in der Leber gebildet (79).

In anderen Studien wird die Erhöhung des basalen GHG- Wertes auf das Untergewicht als einen chronischen Zustand zurückgeführt (84). Auch ARO, der 1977 eine Gruppe von 21 Frauen im Alter von 15-35 Jahre untersuchte, konnte eine deutliche Korrelation zwischen dem Grad der Abmagerung und der Höhe des GHG nachweisen (3).

Zur Erklärung der hohen HGH - Werte und der niedrigen IGF - 1 - Werte zog MURATA 1992 das GH - binding - protein heran, welches den peripheren HGH - Rezeptorstatus repräsentiert (40,59). Der GH - BP - III-Spiegel zeigte sich deutlich erniedrigt, was eine GH - Resistenz bei Anorexia nervosa bedeuten würde (40), die sich in einer starken Dissoziation zwischen den erhöhten HGH -Werten und den niedrigen IGF-1 Spiegel widerspiegelt.

Es wird angezweifelt, ob diese Erhöhung des HGH ein bei Anorexia nervosa spezifisches auftretendes Phänomen ist, da dieses ebenso bei gesunden fastenden Frauen auftritt (25), sowie bei chronischer Unterernährung anderer Genese (2) und auch bei einem Teil der normalgewichtigen bulimischen Patienten (51).

4.5.2. Circadiane Rhythmik

Das HGH-Tagesprofil zeigte sich in der Untersuchung von FERRARI (1990) bei Patienten mit Anorexia nervosa als erhalten, allerdings auf einem signifikant höherem Niveau als bei der Kontrollgruppe (22). Der HGH-Peaks in den spezifischen Schlafstadien, besonders nach dem Einschlafen, waren dabei in ihrer Stärke bei den Patienten ausgeprägter. Auch hier wurde eine statistische Abhängigkeit des HGH-Mittelwertes von dem Körpergewicht und ebenfalls von der Dauer der Amenorrhoe deutlich.

4.5.3. Stimulationstest

Die Veränderungen der hypothalamisch-hypophysär-somatotropen Achse, die bei Anorexia nervosa beobachtet werden können, treten deutlicher zum Vorschein, wenn dynamische Tests unternommen werden:

So ist die überschießende GH-Antwort auf die Stimulation durch das "Growth-hormone-releasing-hormone" (GHRH), eine nahezu einheitliche Beobachtung (9,56,58), auch bei im Normalbereich gemessenen basalen HGH-Werten (71). Die Höhe der gemessenen Stimulationswerte weisen dabei eine negative Korrelation mit dem Körpergewicht (54) und den gemessenen IGF-1-Spiegel (9,79) auf.

Auf der Such nach einer Erklärung für dieses Phänomen kamen Autoren durch verschiedene Studien zu folgenden Ergebnissen:

CASANUEVA schlug vor, dass die Ursache des veränderten GH-Sekretionsmusters bei Anorexia nervosa im Hypothalamus zu lokalisieren sei (15). Die hypophysäre

Ansprechbarkeit nach Stimulation mit GHRH ist normal, die häufig beobachtete überschießende HGH-Antwort auf GHRH zeigt lediglich das Bild einer vorher bestehenden chronischen Unterstimulierung der Hypophyse. Durch den verminderten hypothalamischen Reiz zur HGH-Sekretion staut sich das Wachstumshormon in den hypophysären Neuronen an und bei Sekretionsreiz wird die erhöhte Hormonkonzentration freigesetzt, was dann das typische Sekretionsmuster ergibt. Eine weitere mögliche Ursache für das beobachtete Phänomen könnte auch die veränderte oder fehlende Modellierung der hypophysären Reagibilität durch das hypothalamische Somatostatin sein (56,80).

NUSSBAUM (1990) untersuchte die hypothalamische Stimulierbarkeit durch Clonidin, ein zentral wirkendes Antisymphotonikum. Clonidin wirkt auf die GH-Sekretion über eine Stimulation des Hypothalamus zur GHRH-Sekretion (62). Dieser Vorgang ist beeinflussbar von dem Reaktionsvermögen entlang der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, der IGF-1 vermittelten Gegenregulation oder dem Vorhandensein entgegengesetzter funktioneller Zustände auf den verschiedenen Ebenen.

Bei 11 der 14 untersuchten Patientinnen mit Anorexia nervosa (Durchschnittsalter 15,6 Jahre) wurde ein deutlich verminderter Anstieg des HGH nach Clonidinstimulation gemessen. Durch diese Beobachtung und der Tatsache, dass es bei einer direkten hypophysären Stimulation durch GHRH (und auch durch TRH) zu einer überschießenden GH-Sekretion kommt, schließt er auf einen Defekt der hypothalamischen Ansprechbarkeit, der für die niedrigen Wachstumshormon - Spiegel und die Wachstumsstörung, die NUSSBAUM bei seinen Patienten beobachten konnte, verantwortlich ist. In dieser Studie zeigte sich weiterhin eine Abhängigkeit der stimulierten GH - Sekretion von der Dauer der Erkrankung, der Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme und der damit verbundenen Hirnatrophie.

Einen Ähnlichen Studienaufbau verfolgte auch BRAMBILLA (1989), der nach alleiniger Stimulation mit Clonidin zwischen den an Anorexia nervosa Erkrankten und Gesunden keinen Unterschied in der hypothalamischen Stimulierbarkeit beobachten konnte, das basale GH war bei den Patienten mit Anorexia nervosa erhöht und so fand die Stimulation bei ihnen lediglich auf einem Höheren Niveau statt (9). Das GH stieg nach GHRH-Stimulation bei den Erkrankten signifikant stärker an als bei den Gesunden. Die Höhe der GH-Anstieges wies eine negative Korrelation mit den gemessenen IGF-1-Werten

auf und eine positive Korrelation zur Amenorrhoe-Dauer. Auch diese Beobachtungen führen zu der Hypothese, dass die reduzierten hypothalamischen betaadrenerge Sensitivität durch eine exzessive somatotropische Ansprechbarkeit der Hypophyse durch GHRH ausbalanciert ist. Da keine Korrelation zwischen der GH - Antwort auf die beiden Stimuli und dem Stadium der Magersucht besteht, und da bei gesunden Hungernden die hypophysäre Stimulierbarkeit mit GHRH und auch mit Clonidin keine Besonderheiten aufweist (25), können diese Veränderungen nicht nur Folge des Hungern sein.

Auch ROLLA (1991) vermutete einen hypothalamischen Defekt (71). Er beobachtete, dass in der akuten Phase bei an Anorexia nervosa Erkrankten Pirenzepin, ein selektiv wirkender muscarinerg - cholinerg Antagonist, die GH-Antwort auf GHRH nicht unterdrücken konnte. Im Gegensatz dazu war dies möglich bei Gesunden, bei Patienten mit atypischen Essstörungen und in der Rekonvaleszenz von Anorexia nervosa. Der Mechanismus über den die GH-Sekretion unterdrückt wird liegt vermutlich in der Eigenschaft des Pirenzepin, das es die hypothalamische Somatostatin-Freisetzung stimuliert (71). Die beste Erklärung dafür ist erhöhter cholinerg Tonus, welcher durch Pirenzepin nicht antagonisiert werden konnte, und /oder eine verminderte somatostatinergische Funktion im Hypothalamus.

TAMAI (1990), der eine ähnlich Studie durchführte, er untersuchte ebenfalls ob Pirenzepin die GH-Sekretion nach Stimulation mit GHRH blockieren kann (78), kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass dies, im Gegensatz zu Gesunden, bei Patientinnen mit Anorexia nicht möglich ist. Er weiß darauf hin, dass die anscheinend gestörte cholinerge Kontrolle der GH-Sekretion auch ein Phänomen ist, welches bei Depressionen zu beobachten ist.

Bei allen aufgeführten Studien ergibt sich die Frage, ob die beobachteten Veränderungen Folge der Abmagerung sind oder ursächlich zur Psychopathologie der Anorexia nervosa beitragen (4,37,38,). In diesem Zusammenhang ist auch zu bemerken, dass einige der beschriebenen Veränderungen auch nach Gewichtszunahme weiter bestehen. So z.B. der verminderte GH-Anstieg auf Stimulation mit L- Dopa oder der paradoxe GH-Anstieg nach TRH Gabe (74).

Weiterhin muss einschränkend zu den Aussagen der genannten Untersuchungen gesagt werden, dass es sich bei den wenigsten um altersabhängige Untersuchungen handelt, und das Durchschnittsalter nach der Pubertät liegt.

Die Wichtigkeit diese Probleme altersspezifisch zu untersuchen zeigt sich in den Beobachtungen, dass es bei Erkrankung vor Abschluss des Größenwachstums zu einer dauerhaften Beeinträchtigung des Wachstums kommen kann, wie es NUSSBAUM und BRIANT-WAUGH beobachtete (11,63).

Auch die Ergebnisse der Studie von CABRANES (1988), weisen auf die unterschiedlichen metabolischen Bedürfnisse hin, die in der Wachstumsphase und nach deren Abschluss, bestehen (14). Er untersuchte den IGF-1 Spiegel und den Basalwert des Wachstumshormones bei einer Gruppe von 13 Patientinnen mit Anorexia nervosa die zum Zeitpunkt der Untersuchung nach den Kriterien von TANNER die Pubertätsentwicklung noch nicht abgeschlossen hatten (14,1 +/- 1,4 Jahre), 8 postpubertären Patienten (20,6 +/- 4 Jahre) und eine Kontrollgruppe die ebenfalls unterteilt wurde in eine pubertäre und eine postpubertäre Gruppe.

IGF-1 war bei der pubertären Gruppe signifikant erniedrigt gegenüber der Kontrollgruppe zu messen, bei der postpubertären Gruppe war dies nicht der Fall. HGH war in beiden Gruppen stark erhöht, bei der pubertären Gruppe allerdings weit mehr als bei der postpubertären Gruppe.

Von der Hypothese ausgegangen, dass das erniedrigte IGF-1 und das erhöhte HGH ein Schutzmechanismus vor den Folgen des Hungerns darstellt (14), kann man aus den oben genannten Ergebnissen schließen, dass die Erkrankung an Anorexia nervosa vor oder während der Pubertät eine besondere Bedrohung für das Leben darstellt.

5. FRAGESTELLUNG

In dieser Arbeit sollen die Besonderheiten der Anorexia nervosa mit frühem Manifestationsalter untersucht werden. Hierzu wird eine Patientengruppe mit Manifestation der Magersucht vor der Pubertät verglichen mit Patienten die an klassischer Pubertätsmagersucht leiden.

Die zu untersuchenden Fragen dabei sind:

1. Wie wirkt sich die Erkrankung an Anorexia nervosa in der Präpubertät auf das Wachstum und die Wachstumsprognose aus?
2. Wie sind die Auswirkungen auf die endokrine Sekretion und in wieweit unterscheiden sich die Gruppen in Abhängigkeit vom Alter bei Krankheitsmanifestation?
Eine besonderen Beachtung soll dabei die Beurteilung der Wachstumshormonachse finden.

II. PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN:

1. PATIENTEN:

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung der Krankenblätter aller Patienten, die in dem Zeitraum vom 1.1.1987 bis zum 31.12.93 im Kaiserin-Auguste-Viktoria-Krankenhaus mit der Diagnose Anorexia nervosa aufgenommen und behandelt wurden.

Insgesamt wurden die Krankenblätter von 30 Patienten ausgewertet, von denen alle wenigstens einmal in dieser Zeitspanne stationär aufgenommen waren.

Erhoben wurde das Alter bei Erkrankung, das Alter bei Untersuchung, Dauer der Erkrankung, Größe und Gewicht, das Pubertätsstadium und der Grad der Abmagerung.

An endokrinologischen Daten wurden die Sekretion des Wachstumshormons, des IGF-1, der Schilddrüsenhormone und der Gonadotropine und die jeweilig durchgeführten Stimulationstests ausgewertet.

Da keine Kontrollgruppe vorhanden war, wurden als Referenzdaten für die Größe und das Gewicht die Tabellen von TANNER herangezogen und bei den endokrinologischen Daten die Normwerte des endokrinologischen Labors der Kinderklinik des Universitätsklinikums-Rudolf-Virchow, die von L'ALLEMAND und GRÜTERS-KIESLICH ermittelt wurden.

Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen eingeteilt, mit dem Ziel, mögliche Unterschiede zu ermitteln die sich ergeben, wenn die Erkrankung vor oder in einem frühen Stadium der Pubertätsentwicklung auftritt, oder in der Spätpubertät bzw. nach abgeschlossener Pubertätsentwicklung.

Als Zuordnungskriterium wurde das Alter von 12 Jahren bei Erkrankung gewählt, wobei die 17 Patienten die nach Vollendung des 12. Lebensjahres erkrankt waren in Gruppe 1 zusammengefasst wurden und die 13 Patienten, die vor Vollendung des 12. Lebensjahres erkrankt waren, in Gruppe 2.

2. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.1. Klinische Daten

Die Daten der klinischen Untersuchung, sowie die Anamnese, wurden bei Vorstellung bzw. Aufnahme in die Kinderklinik von Kinderärzten erhoben, anamnestisch erfragt und dokumentiert.

Organische Erkrankungen, die zu einer Abmagerung führen, sowie andere psychiatrische oder psychosomatische Leiden wurden ausgeschlossen.

Die **prospektive Endgröße** konnte bei denjenigen Patienten erhoben werden, bei denen das Skeletalter nach dem Atlas von GREULICH und PYLE bestimmt wurde, die prospektive Endgröße wurde errechnet nach den Tabellen von BAYLEY und PINNEAU.

Die **Elternzielgröße** wird berechnet aus der Größe des Vaters und Größe der Mutter geteilt durch zwei plus 13 für Jungs oder minus 13 bei Mädchen (Formel nach PRADER).

In denjenigen Fällen, bei denen die Größe der Eltern nicht in der Krankenakte vermerkt war, wurden diese Daten nachträglich anamnestisch erhoben.

2.2. Laboruntersuchungen

Alle endokrinologischen Laboruntersuchungen wurden im Endokrinologischen Labor der Kinder- und Poliklinik des Universitätsklinikums-Rudolf-Virchow durchgeführt.

Die von uns ausgewerteten Laborbefunde sind diejenigen, die zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung, bzw. bei Aufnahme ins Krankenhaus erhoben wurden, d.h. vor Therapiebeginn und bei noch bestehender Nahrungsrestriktion.

2.2.1. Wachstumshormonachse

Human-Growth-Hormone (HGH):

HGH wurde mit einem zweiseitigen immunometrischen Tests, einem RIA der Firma Pharmacia, bestimmt.

Normalwert für HGH basal der Altersgruppe > 10 Jahre: 0,5-12,2 ng/ml

GRF-Test:

Nach Legen einer Verweilkanüle werden 200 µl GHRH gespritzt. Die Blutentnahmen zur Bestimmung des HGH erfolgten nach 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten.

Normalwert für max. Stimulation: >20 ng/ml

Insulin-like-Growth-Factor-I (IGF-I):

Die Methoden der IGF-I-Bestimmung wechselten zwei mal im untersuchten Zeitraum.

Bis Dezember 1991 wurde der RIA von NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS ohne vorherige Extraktion der Bindungsproteine verwendet. Aufgrund der Ungenauigkeit dieser Methode und der fehlenden Vergleichbarkeit der Ergebnisse, wurden die Werte, die mit dieser Methode erhoben wurden für diese Studie vernachlässigt.

Ab Januar 1992 wurde IGF-1 mit der gleichen Methode, aber nach vorheriger Extraktion der Bindungsproteine mittels Essig-Ethanol gemessen; dies ergibt eine bessere Präzision der Werte.

Seit April 1994 wird die Bestimmung von IGF-I nun mit dem Testansatz von BIOMÉRIEUX durchgeführt. Dies ist ein IGF-BP blockierter RIA, bei dem also die Extraktion der IGF-BP unterlassen werden kann.

Normalwerte der Altersgruppe <13 Jahre: 148 - 495 ng/ml
>13 Jahre: 185 - 319 ng/ml

IGF-binding-protein III (IGF-BP-III):

IGF-BP-III wurde mit einem RIA Testansatz der Firma NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS B.V. bestimmt.

IGF-BP-III ist das vorherrschende der sechs bekannten IGF-Bindungsproteine an welches ca. 95% der IGF-I und -II im Serum gebunden sind und als Trägerprotein dient. Dadurch wird die Halbwertszeit der IGF von wenigen Minuten auf mehrere Stunden verlängert und ein konstanter IGF-I-Spiegel bereitgestellt.

Der IGF-BP-III-Spiegel im Serum ist konstant über 24 Std. und in hohem Maße HGH abhängig. Ein IGF-BP-III-Wert repräsentiert den durchschnittlichen HGH-Spiegel.

Normalwerte der Altersgruppe <13 Jahre: 2,22-4,89 mg/l
>13 Jahre: 2,31-5,24 mg/l

2.2.2. Schilddrüsenhormonachse:

Thyreothropin (TSH):

TSH wurde mit dem DELFIA® hTSH - Kit der Firma WALLAC bestimmt. Es handelt sich dabei um einen zweiseitigen Solid - Phase Fluoreszenzimmunoassay welches nach dem Sandwichprinzip funktioniert.

TSH wird vom Hypophysenvorderlappen sezerniert und seine primäre Funktion ist die Regulation der Synthese der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Seine eigene Sekretion wird in erster Linie durch das hypothalamische "releasing - hormone" TRH und den Schilddrüsenhormonen reguliert, die die Ansprechbarkeit des Hypophysenvorderlappens auf TRH herabsetzen.

Normalwert für TSH basal der Altergruppe >1 Jahr: 0,5 - 4,4 µE/ml.

TRH - Test :

Durch eine Verweilkanüle wurden 200µg TRH verabreicht. Blutentnahmen erfolgten nach 0, 15, 30, 60, 120 Minuten.

Spannbreite für TSH nach max. Stimulation mit TRH: 8,5 - 25 µE/ml.

Trijodthyronin (T3) - Bestimmung:

Die Bestimmung des T3 erfolgte im DELFIA®- Test für Trijodthyronin (WALLAC), einem zeitverzögertem Festphasen Fluoroimmunoassay.

T3 gilt als das metabolisch aktive Schilddrüsenhormon. Es liegt im Serum in kleineren Mengen als das T4 vor, woraus es zu ca. 80% durch periphere Dejodierung gebildet wird. Nur ca. 0,3% des im Blut zirkulierenden T3 liegt in freier Form vor, ansonsten ist es zu 80% an das Thyroxinbindende Globulin (TBG) gebunden, oder, zu einem geringeren Teil, auch an Albumine oder Präalbumine.

Normalwert T3 für die Altersgruppe der >10 Jährigen: 1,05 - 2,0 ng/ml.

Thyroxin (T4):

Auch das Thyroxin wurde in einem zeitverzögertem Fluoroimmunoassay bestimmt (DELFI^o Thyroxin Kit von WALLAC).

Normalwert T4 für die Altersgruppe der >10 Jährigen: 6,4 - 12,3 µg/dl.

freies Thyroxin (fT4):

Das freie Thyroxin (fT4) wird im direkten RIA bestimmt. Es ist der nicht-proteingebundene, also biologisch wirksame Anteil des T4.

Normalwert: 7-19 nmol/l

2.2.3. Gonadotropinsekretion:**Luteotropin (LH):**

Luteotropin wurde mit dem DELFIA[®]- Kit (WALLAC) für LH bestimmt, einem zweiseitigen fluoroimmunometrischen Festphasen - Test.

Normalwert LH basal für die 10 - 14 Jährigen: 0,9 - 9,5 mIU/ml

Normalwert LH basal der >15 Jährigen: 3,9 - 12,6 mIU/ml.

Follitropin (FSH):

Normalwert FSH basal bei 10 - 14 Jahren: 0,9 - 6,8 mIU/ml

Normalwert FSH basal der >15 Jährigen: 2,2 - 6,0 mIU/ml

LH - RH - Test:

Über eine Verweilkanüle wurden 100µg LHRH injiziert. Blutentnahmen zur Bestimmung von LH und FSH erfolgten nach 0, 15, 30, 60, 120 Minuten.

Normalbereich nach max. Stimulation:

LH	10 - 14 Jahre:	10,4 - 58,0 mIU/ml
	>15 Jahre:	17,4 - 33,2 mIU/ml
FSH	10 - 14 Jahre:	5,4 - 26,4 mIU/ml
	>15 Jahre:	3,7 - 18,6 mIU/ml

3. AUSWERTUNG, STATISTIK

Alle erhobene Variablen werden gruppengetrennt beschrieben durch Angabe des Medians und der Streubreite (Range). Die Gruppen wurden für jede Variable unter Zuhilfenahme des Mann - Whitney - Testes für nicht normal verteilte, unabhängige Variablen miteinander verglichen und das Signifikanzniveau möglicher Unterschiede berechnet. Zur Beurteilung der Differenz zwischen prospektiver Endgröße und der Elternzielgröße wurden diese Daten gruppengetrennt mit dem Wilcoxon - Test für abhängige Variable miteinander verglichen.

IV. ERGEBNISSE:

1. ERGEBNISSE DER KLINISCHEN ERHEBUNG:

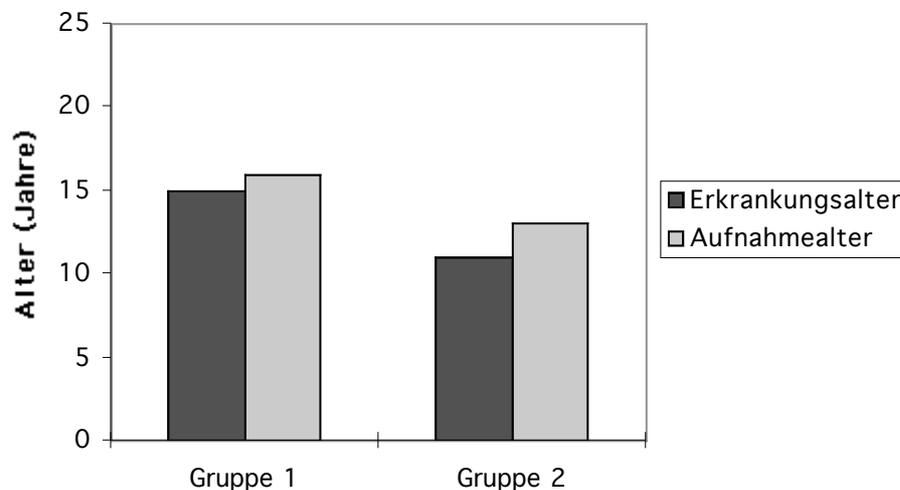
1.1. Geschlechterverteilung:

Gruppe1: w:m = 16:1

Gruppe2: w:m = 10:3

Dies entspricht einem Anteil von 5,88% männlicher Patienten in der Gruppe 1 und einem Anteil von 23,07% männlicher Patienten in der Gruppe 2. Diese Beobachtung eines höheren Anteil männlicher Patienten bei präpubertären Kindern mit Anorexia nervosa im Vergleich zur klassischen Pubertätsmagersucht wurde schon verschiedentlich in der Literatur beschrieben (44).

1.2. Altersverteilung, Erkrankungsdauer:



Alter bei Erkrankung:

Das Erkrankungsalter wurde ermittelt aus den Angaben der Patienten bzw. deren Eltern bezüglich des Beginnes der Gewichtsreduktion.

Erkrankungsalter für die Gruppe 1: 15 Jahre (Range: 13-16) (n=17)

Gruppe 2: 11 Jahre (Range: 8-12) (n=13)

Es besteht somit keine Überschneidung des Alters bei Erkrankungsbeginn.

Alter bei Untersuchung:

Das Untersuchungsalter ist das Alter bei dem die Patienten zum ersten mal in der Kinderklinik-Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus vorgestellt bzw. stationär aufgenommen wurden.

Alter bei Untersuchung	<u>Gruppe 1</u> : 16 Jahre	(Range:14-17)	(n=17)
	<u>Gruppe 2</u> : 13 Jahre	(Range:10-14)	(n=13)

Erkrankungsdauer:

Die Erkrankungsdauer entspricht der Zeitdifferenz zwischen Beginn der Gewichtsabnahme und Vorstellung bzw. Aufnahme in die Kinderklinik.

Erkrankungsdauer	<u>Gruppe 1</u> : 8 Monate	(Range: 2-24)	(n=17)
	<u>Gruppe 2</u> : 18 Monate	(Range: 4-36)	(n=13)

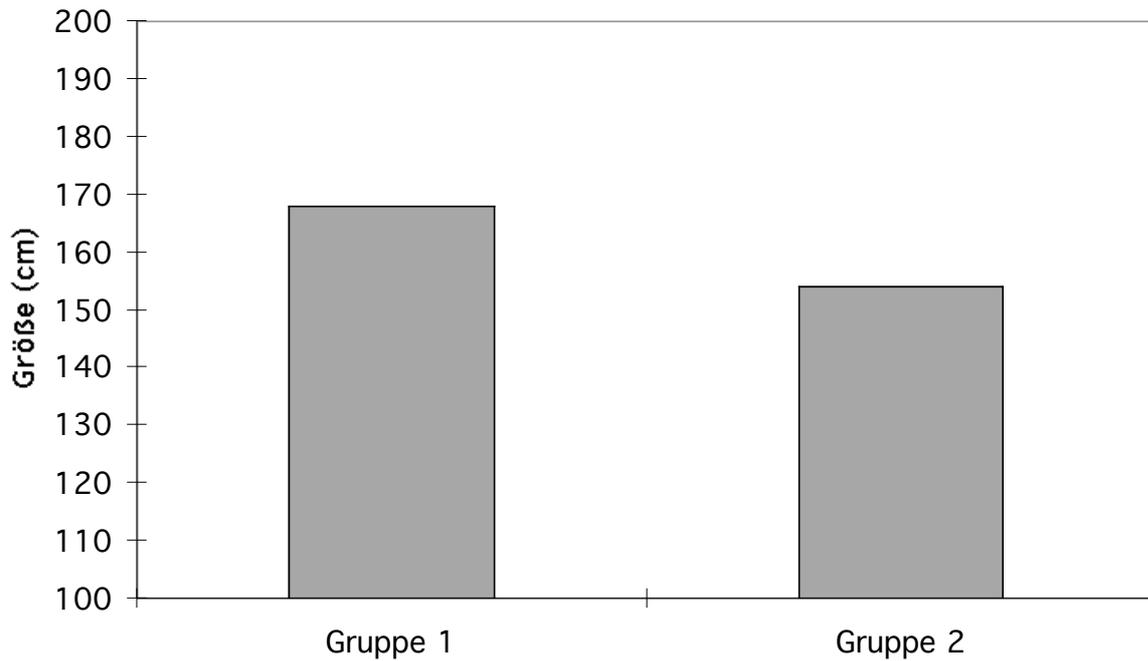
Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant nach dem Alter bei Erkrankung ($p < 0,0001$), dem Alter bei Untersuchung ($p < 0,0001$) und auch der Erkrankungsdauer ($p = 0,0349$).

Diese letztgenannte Tatsache entspricht der Beobachtung, die von einigen schon erwähnten Autoren (12) gemacht wurde. Es scheint, dass die Bereitschaft die Diagnose einer Magersucht bei präpubertären Patienten zu stellen und sie einer adäquaten Behandlung zuzuführen geringer ist als bei älteren Patienten. So kommt es zu einem verzögerten Einsetzen der Therapie, deren mögliche Folgen noch aufzuzeigen sind.

1.3. Körpermaße:

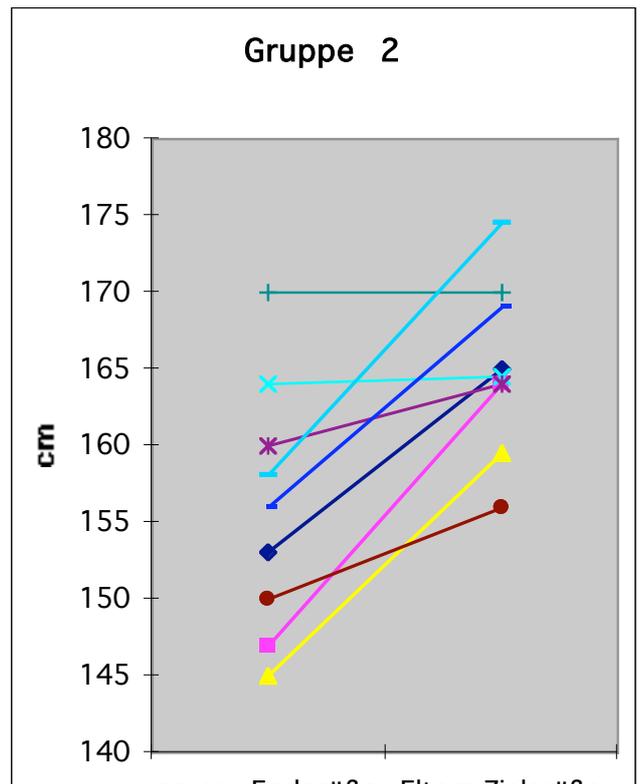
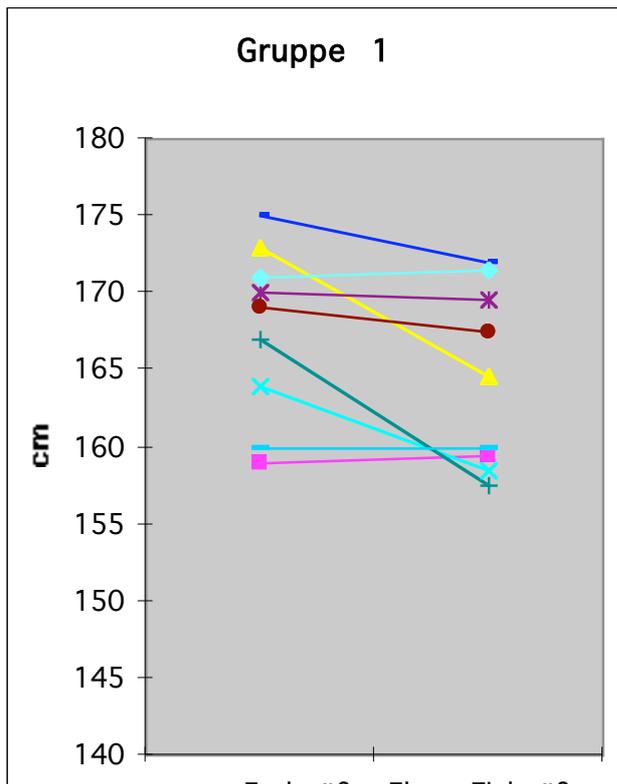
Größe und Gewicht werden routinemäßig bei jeder Vorstellung in der Kinderklinik gemessen. Es wurden jeweils die Messergebnisse ausgewertet, die zum Zeitpunkt der endokrinologischen Untersuchung erhoben wurden.

1.3.1. Größe:



Die Körpergröße der Gruppe 1 liegt auf der 90. altersentsprechenden Perzentile, die Körpergröße der Gruppe 2 liegt im Median auf der 25. altersentsprechenden Perzentile und unterscheiden sich somit signifikant ($p= 0,0015$).

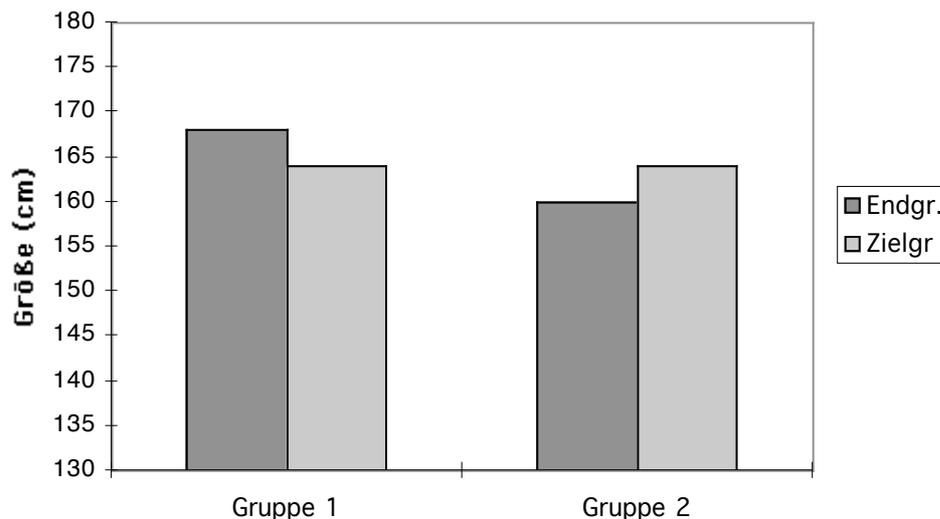
1.3.1.Vergleich prospektive Endgröße - Elternzielgröße:



Das Skeletalter und somit die prospektive Endgröße sowie die Elternzielgröße konnte bei jeweils 9 Patienten der Gruppen 1 und 2 erhoben werden. Schon in der gruppengetrennten graphischen Darstellung der Einzelwerte kann man für die Gruppe 1 einen Abwärtstrend zwischen prosp. Endgröße und Elternzielgröße erkennen. Die prospektive Endgröße liegt bei 6 Patienten über der für sie errechneten Elternzielgröße, für zwei Patienten liegt sie darunter; ein Patient erreicht genau die für ihn errechnete Elternzielgröße.

Im Gegensatz dazu geht der Trend in der Gruppe 2 in die andere Richtung: die Kurvenschar weist deutlich nach oben, in dieser Gruppe liegt die Elternzielgröße für 8 Patienten über der prospektiven Endgröße, ein Patient erreicht genau die Elternzielgröße.

Im statistischen Vergleich stellt sich diese Beobachtung folgendermaßen dar:



Gruppe1:

prosp. Endgröße: 168,0 cm (159,0-178,0) (n=17)

Elternzielgröße: 164,5 cm (157,5-172,0) (n=9)

Gruppe2:

160,0 cm (145,0-191,0) (n=13)

164,5 cm (156,0-174,5) (n=9)

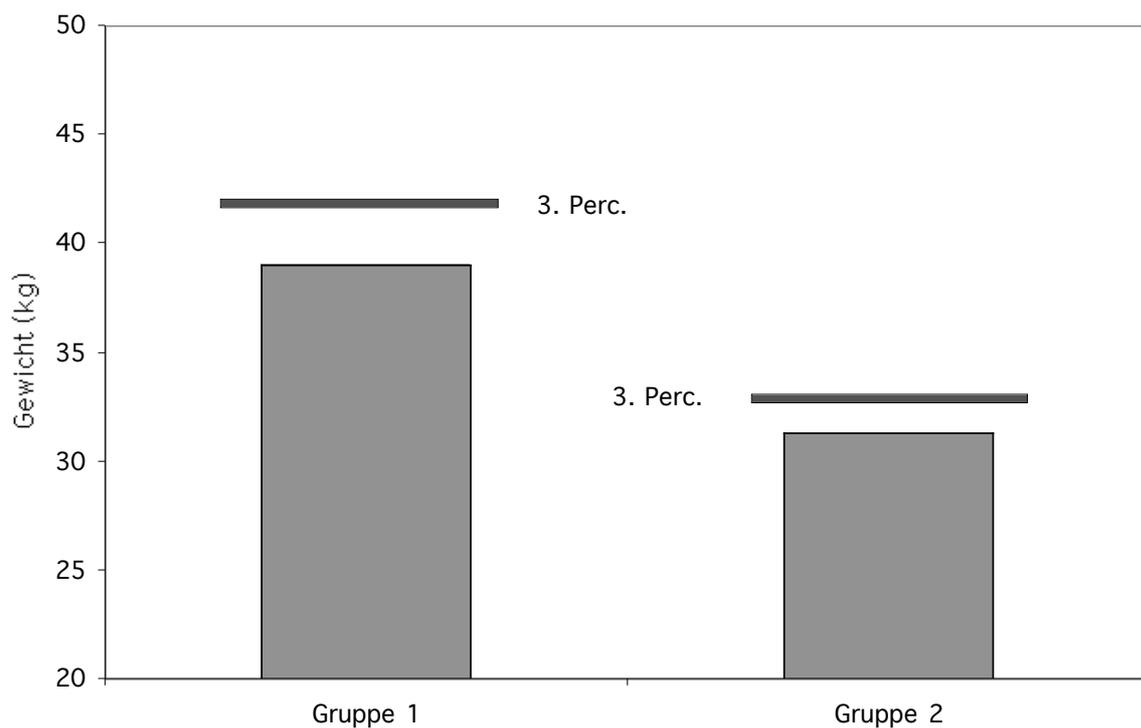
Die errechnete Elternzielgröße ist für beide Gruppen genau gleich. Dies ist insofern eine wichtige Tatsache, als das dadurch festgestellt werden kann, dass mögliche Abweichungen der Körpergröße zwischen den beiden Gruppen in anderen Ursachen zu suchen sind als ihrer genetisch gegebenen Wachstumspotenz.

Die prospektive Endgröße liegt für die Gruppe 1 deutlich über der der Gruppe 2 ($p=0,0249$).

Eine noch wichtigere Betrachtung als der Vergleich der prospektiven Endgrößen zwischen den Gruppen, ist der gruppentrennte Vergleich der prosp. Endgröße mit der dazugehörigen Elternzielgröße. Nur so ist eine Aussage möglich ob die Patienten der Gruppe 2 wirklich klein sind oder die Patienten der Gruppe 1 lediglich sehr groß. Die schon erwähnte Abweichung der prosp. Endgröße in der Gruppe 1 über die Elternzielgröße ist zeigt sich als ebenso statistisch signifikant ($p=0,05$) wie die Abweichung der prosp. Endgröße von Gruppe 2 auf Werten unterhalb der Elternzielgröße ($p=0,0117$).

Diese Daten weisen deutlich darauf hin, dass eine dauerhafte Beeinträchtigung des Wachstums auftreten kann, wenn Kinder vor dem pubertären Wachstum an Anorexia nervosa erkranken.

1.3.3. Gewicht:



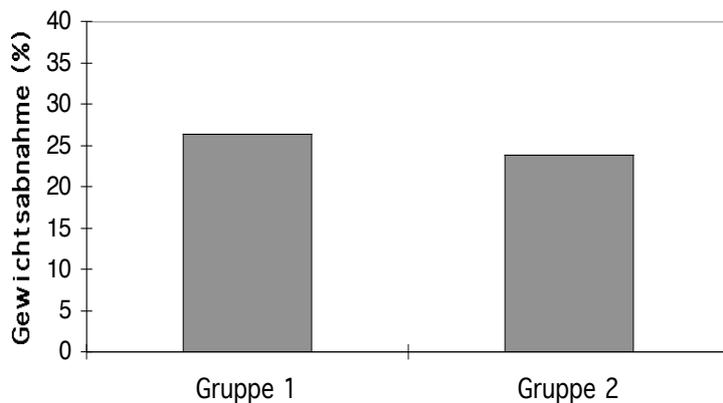
Gewicht für Gruppe 1: 39,0 kg (Range: 34,5-52,0) (n=17)

Gruppe 2: 31,3 kg (Range: 21,3-47,7) (n=13)

Beide für beide Gruppen liegt, der Diagnose entsprechend, das Gewicht bei Untersuchung weit unter den altersentsprechenden 3. Perzentilen.

1.3.4. Gewichtsabnahme:

Die Gewichtsabnahme angegeben in Prozent bezieht sich auf das Körpergewicht vor Erkrankung. Es ist demnach auch ein unsicherer Parameter, da Daten über das prä-morbide Gewicht nur nach Erinnerung der Patienten oder deren Eltern erhoben werden konnten.



Gewichtsabnahme Gruppe 1: 26,40 % (Range: 7,50-46,25) (n=17)

Gruppe 2: 23,94 % (Range: 4,00-32,00) (n=6)

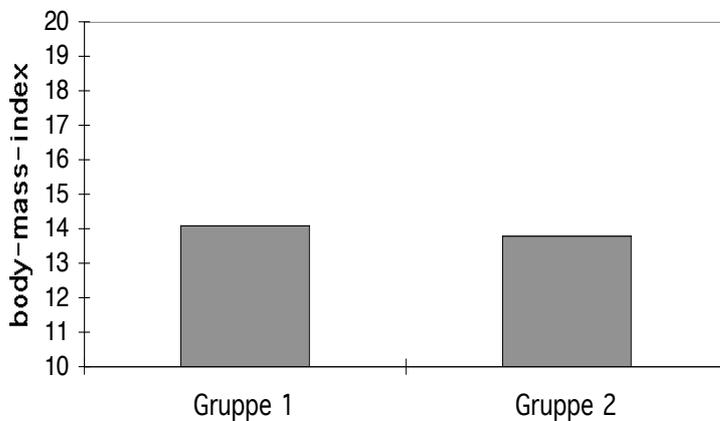
1.3.5. Body - mass - index (BMI) oder QUETELETS - Index:

Der QUETELETS-Index errechnet sich aus dem Körpergewicht (in kg) / Körpergröße (in Meter) zum Quadrat.

Der BMI ist als Diagnosekriterium für Anorexia nervosa in die ICD - 10, den aktuellen diagnostischen Leitlinien, eingegangen und ersetzt die undefinierte Angabe der Gewichtsabnahme ("markanter Gewichtsverlust") in den ICD-9 oder die Angabe der Gewichtsabnahme in Prozent. Diese beträgt in den Diagnosekriterien nach FEIGHNER et al. (20) 25% des prä-morbiden Gewichtes und in dem häufig benutzten DSM-III-R 15% des alters- und größenentsprechenden Normalgewichtes.

Der BMI ist ein objektives Maß für den Ernährungsstatus und berücksichtigt auch, dass das Untergewicht bei Magersucht nicht unbedingt durch Abmagerung zustande kommen muss, sondern - im besonderen Maße vor Abschluss des Wachstums - auch

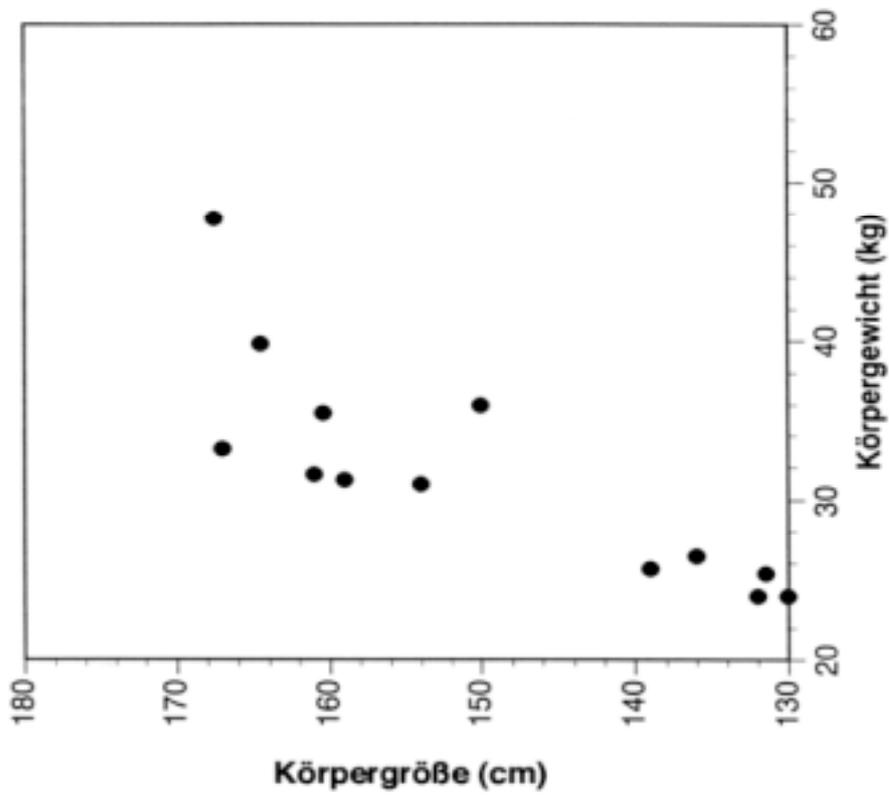
durch nie erreichen des alters - und größenspezifischen Gewichtes. Als kritischer Wert wird im ICD - 10 ein QUETELETS - Index von 17,5 angegeben.



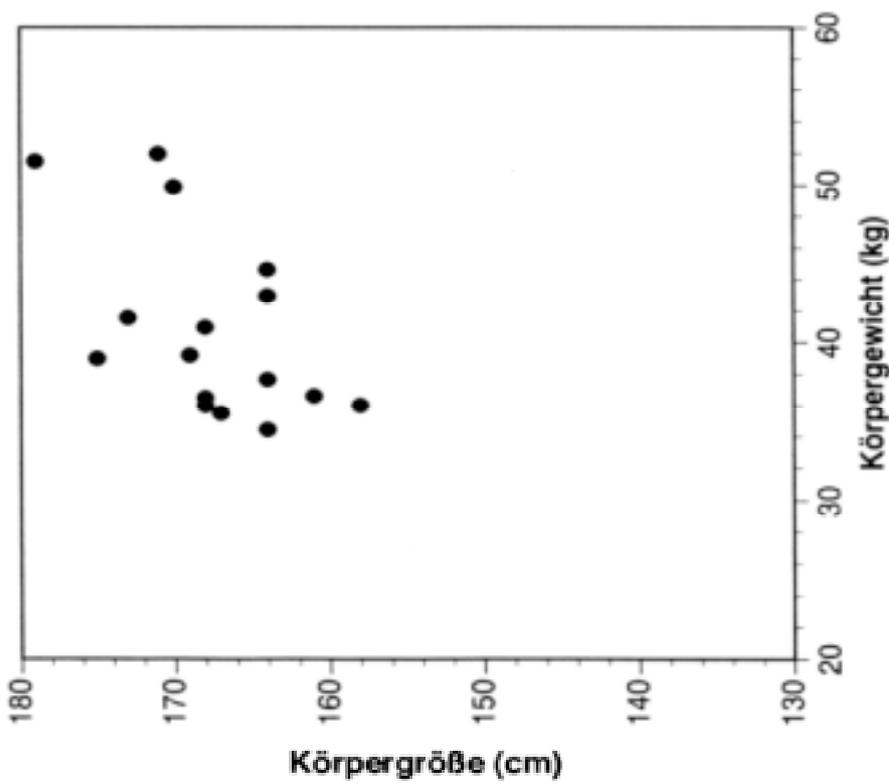
BMI Gruppe 1: 14,10 (Range: 12,7-17,9) (n=17)
Gruppe 2: 13,86 (Range: 11,9-17,0) (n=13)

Naturgemäß unterscheiden sich die beiden Gruppen hochsignifikant bezüglich des Gewichtes ($p=0.0003$) bei Untersuchung, da es sich bei der Gruppe 2 um wesentlich kleinere und jüngere Patienten handelt. Keine Signifikanz ($p=0.4826$) zeigt sich zwischen den Gruppen bezüglich des "body - mass - index" und der Gewichtsabnahme ($p=0.5162$). Der BMI liegt allerdings in beiden Gruppen deutlich unter dem in den diagnostischen Leitlinien ICD-10 angegebenen kritischen Wert von 17,5. Die prozentuale Gewichtsabnahme ist höher in der Gruppe 1. Auch wenn diese Differenz keine statistische Signifikanz erreicht, kann aus dieser Tatsache und dem annähernd gleichen BMI in beiden Gruppen eine Bestätigung dessen gesehen werden, dass der BMI ein sinnvolleres Maß für den Grad der Abmagerung als die Gewichtsabnahme, da diese, wie schon erwähnt, bei noch wachsenden Patienten durch ein Sistieren der Gewichtszunahme erreicht werden kann.

1.3.6. Größe/Gewicht-Scattergramm



Gruppe 2



Gruppe 1

In dieser Darstellung kann man gut die Abhängigkeit der Körpergröße vom Gewicht erkennen. Es zeigt sich, dass diejenigen Patienten der Gruppe 2, die sich im niedrigen Bereich für Größe und Gewicht befinden auch diejenigen sind, deren Größe besonders stark von ihrer Sollgröße differieren. Das besonders niedrige Gewicht scheint demnach eine Wachstumsinderung zu bedingen.

1.4. Pubertätsstadium und Menstruationsstatus bei Untersuchung:

Gruppe1:

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Amenorrhoe (Monate)	Pubertätsentwicklung
W.S.	w	15	5	Tanner4
S.B.	w	14	9	Tanner4
M.C.	w	16	8	Tanner4
N.D.	w	16	2	Tanner4-5
B.C.	w	16	21	Tanner3-4
W.J.	w	14	10	Tanner3-4
S.C.	w	17	8	Tanner4
P.A.	w	14	23	Tanner4
B.A.	w	17	menstruiert	Tanner4-5
H.D.	w	16	16	k.A.
H.C.	w	14	14	Tanner3-4
F.S.	w	16	16	Tanner4
B.K.	w	16	16	k.A.
Sch.W.	w	14	14	Tanner3-4
P.S.	m	17		k.A.
W.K.	m	15		Tanner 4
L.A.	w	15	15	Tanner4-5

Gruppe 2:

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Amenorrhoe (Monate)	Pubertätsstadium
P.M.	w	10	primär	Tanner1
M.M.	w	13	primär	Tanner1-2
R.P.	w	10	primär	Tanner1
G.G.	w	13	primär	Tanner2
N.S.	w	13	primär	Tanner3-4
D.N.	w	13	primär	Tanner 2
B.M.	w	13	primär	Tanner2-3
U.B.	w	15	menstruiert	Tanner3
Wr.S.	w	13	primär	Tanner3
T.I.	w	13	3	Tanner3
K.C.	m	11	k.A.	Tanner 2
P.M.	m	12	k.A.	Tanner 2
G.H.	m	13	k.A.	Tanner1

Diese Tabellen zeigen den Menstruationsstatus und Pubertätsentwicklung. Sie bestätigen die Richtigkeit der Zuordnungskriterien in Gruppe 1 und 2 die gewählt wurden.

Alle Patientinnen der Gruppe 1 - mit einer Ausnahme - erkrankten nach der Menarche und sie zeigten bei Untersuchung eine fortgeschrittene Pubertätsentwicklung, beurteilt nach den Kriterien von TANNER (durchschnittliche Pubertätsentwicklung bei TANNER 4, n=14).

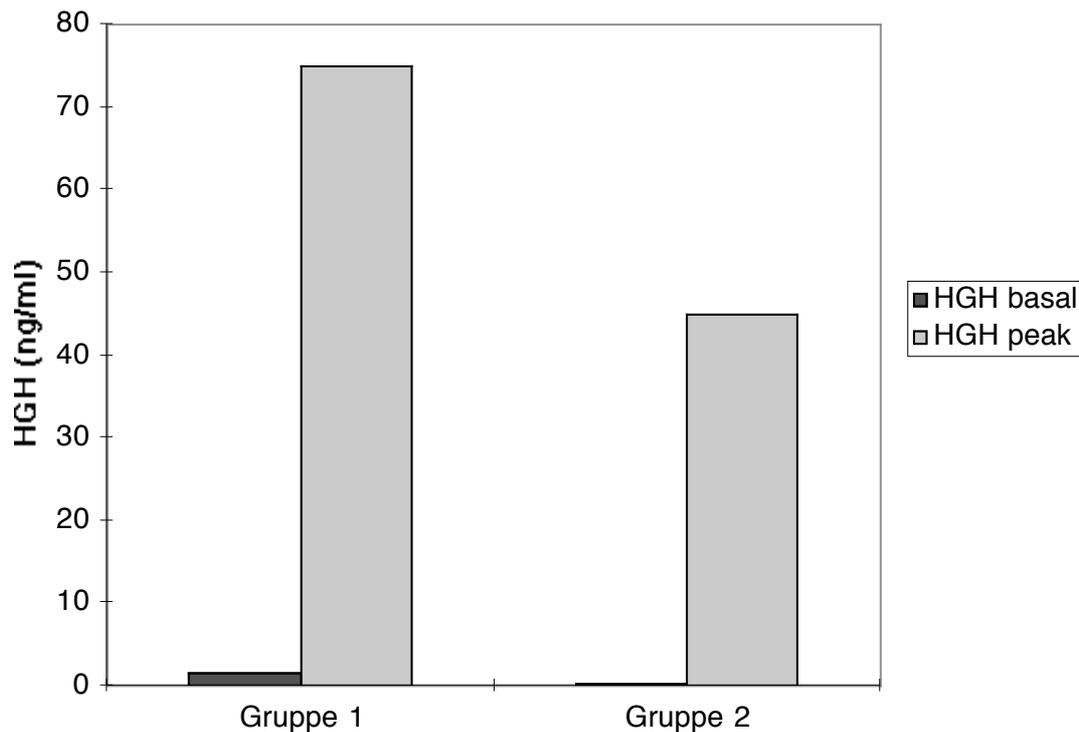
Eine Patientin dieser Gruppe menstruierte in unregelmäßigen, langen Abständen während des Verlaufs ihrer Krankheit, ansonsten wies sie alle Kriterien einer Magersucht auf, sodass die Diagnose einer Anorexia nervosa trotz der uterinen Blutungen gestellt wurde.

In der Gruppe 2, der alle die Patienten zugeordnet wurden die vor Vollendung des 12 Lebensjahres erkrankten, weisen 8 der 10 weiblichen Patienten der Gruppe eine primäre Amenorrhoe auf. Die Pubertätsentwicklung ist in dieser Gruppe mit einem Durchschnittswert von TANNER 2 (n=10) war gerade beginnend und daher deutlich unterschiedlich von Gruppe 1.

Bei einer Patientin dieser Gruppe war es nach dem Auftreten der ersten spontanen uterinen Blutung zur Amenorrhoe gekommen. Auch eine Patientin dieser Gruppe menstruierte in unregelmäßigen, langen Abständen trotz bestehen ansonsten aller Zeichen einer Anorexia nervosa.

2. ERGEBNISSE DER ENOKRINOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN:

2.1. WACHSTUMSHORMONSEKRETION:



GHG basal (Median): (Normalwert: 0,5 - 12,2 ng/ml)

Gruppe 1: 1,43 ng/ml (Range: 0,25-65,6) (n=5)

Gruppe 2: 0,25 ng/ml (Range: 0,25-25,0) (n=10)

GHG peak im GHRH-Test: (Normalwert: >20 ng/ml)

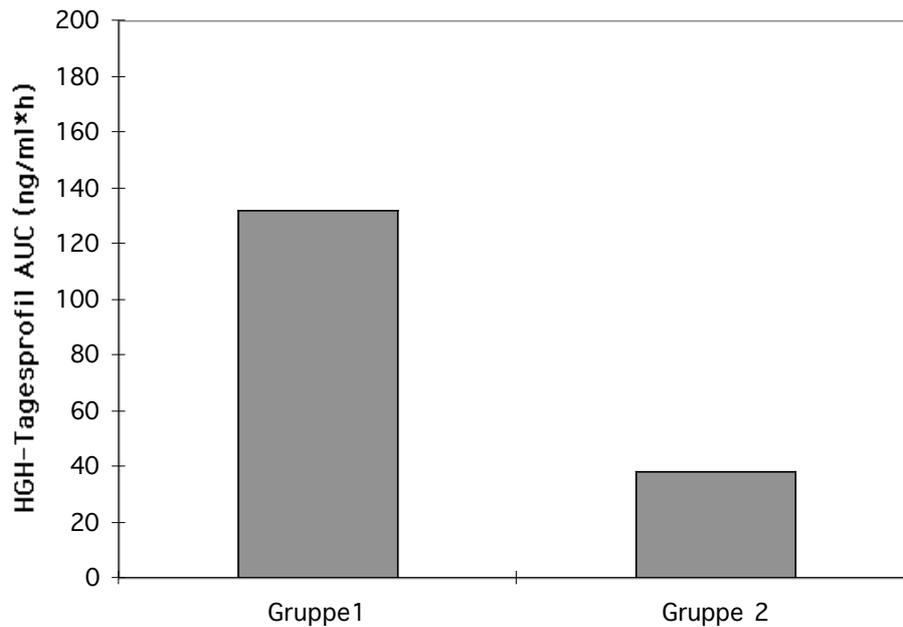
Gruppe 1: 75,0 ng/ml (Range: 62,5-75,0) (n=5)

Gruppe 2: 44,9 ng/ml (Range: 19,4-57,6) (n=6)

Der Median des basalen GHG-Wertes der präpubertären Gruppe (Gruppe 2) liegt zwar deutlich unter dem der Gruppe 1, jedoch erreicht dieser Unterschied, aufgrund der großen Streubreite der Daten, keine statistische Signifikanz ($p=0,3097$). Einzelne, basale GH-Werte haben auch nur eine sehr geringe Bedeutung für die Bewertung der Sekretion.

Deutlicher treten die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des HGH im Stimulationstest mit GHRH zutage: der Unterschied zwischen den Gruppen ist mit $p=0,0043$ signifikant. Die Mediane der Stimulationswerte beider Gruppen liegen deutlich über dem Normbereich.

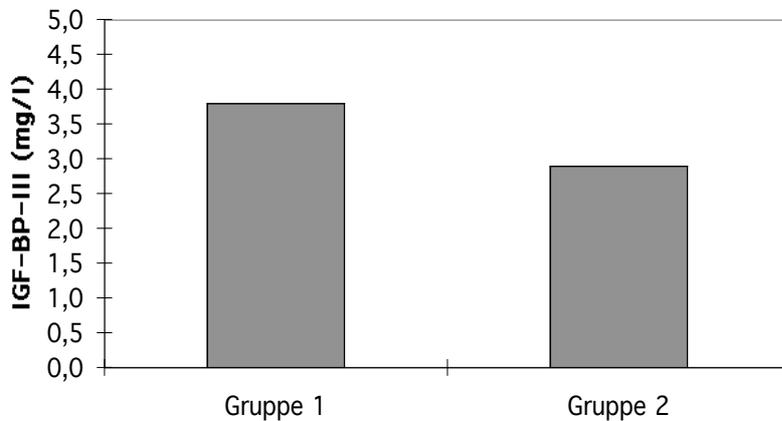
HGH Tagesprofil "Area under the curve" (AUC):



Gruppe 1: 132,2 ng/ml*h (Range: 26,5-399,6) (n=4)

Gruppe 2: 38,5 ng/ml*h (Range: 22,5-85,5) (n=7)

Die spontane HGH-Sekretion, dargestellt als "Area under the curve" des Tagesprofils, ist im Median in der Gruppe 2 niedriger als in der Gruppe 1. Allerdings erreicht auch dies keine statistische Signifikanz, da die Werte bei relativ geringen Fallzahl wiederum eine hohe Streubreite aufweisen.

IGF-BP -III:**(Normalwert: <13 Jahre: 2,22 - 4,89 mg/l****>13 Jahre: 2,31 - 5,24 mg/l)**

Gruppe 1: 3,80 mg/l (Range: 3,35-4,15) (n=5)

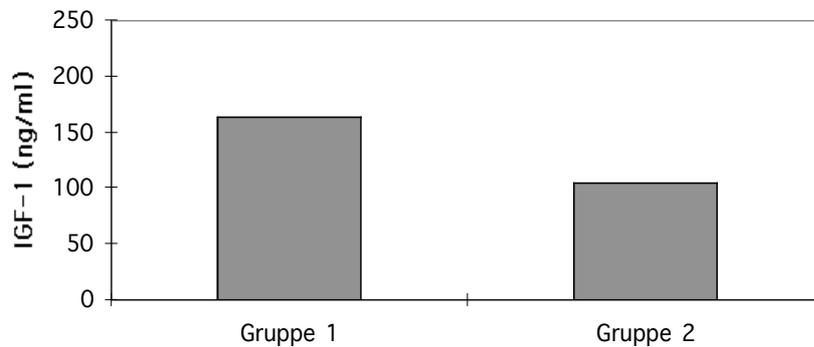
Gruppe 2: 2,96 mg/l (Range: 0,93-4,40) (n=6)

Der Median des IGF-Bindungsprotein-III wurde für die Gruppe 2 erniedrigt, jedoch nicht signifikant gegenüber der Gruppe 1 gemessen ($p=0,4286$). Auch wenn die altersabhängig unterschiedlichen Normbereiche berücksichtigt werden, wird der Unterschied deutlich, wenn der Median der Normalwerte betrachtet wird: Er liegt für die Altersgruppe >13 Jahre bei 3,48 mg/l, der Median der Gruppe 1 also deutlich drüber. Für die Altersgruppe <13 Jahre liegt der Median des Normalbereiches bei 3,30 mg/l, der Median der Gruppe 2 mit 2,96 mg/l also deutlich darunter.

Diese Beobachtung geht konform mit der spontanen HGH-Sekretion über 24 Stunden (Tagesprofil), die in der Gruppe 2 ebenfalls niedriger als die Gruppe 1 gemessen wurde.

IGF-I:

(Normalwert: <13 Jahre: 148 - 495 ng/ml
>13 Jahre: 185 - 540 ng/ml)



Gruppe 1: 164,0 ng/ml (Range: 44-240) (n=6)

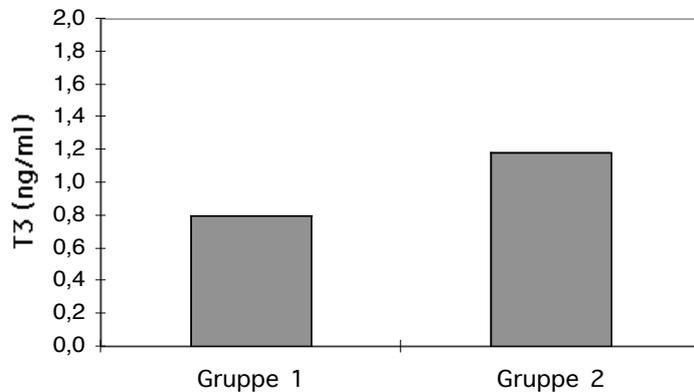
Gruppe 2: 105,0 ng/ml (Range: 27-301) (n=7)

Der Median des IGF-I liegt in der Gruppe 1 deutlich unter dem der Gruppe 2. Auch dieser Unterschied erlangt jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,2343$). In beiden Gruppen liegen die Mediane deutlich unter dem altersentsprechenden Normalbereich.

2.2. SCHILDDRÜSENHORMONACHSE:

Trijodthyronin (T3):

(Normalwerte: 1,05 - 2,0 ng/ml)



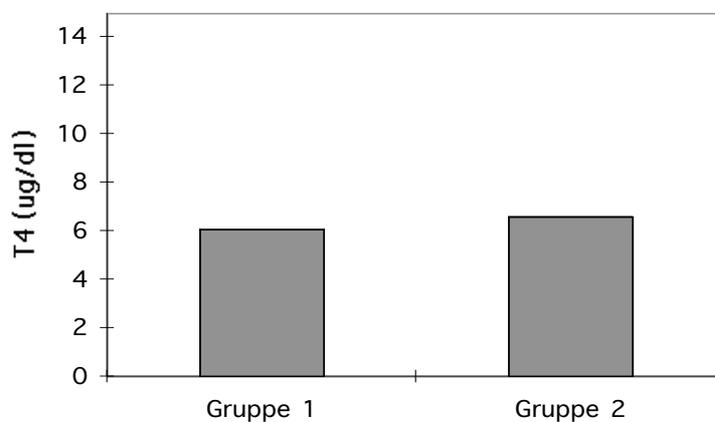
Gruppe 1: 0,84 ng/ml (Range: 0,54-1,50) (n=15)

Gruppe 2: 1,18 ng/ml (Range: 0,43-1,89) (n=12)

Die Mediane für das Trijodthyronin wurde in beiden Gruppen deutlich erniedrigt außerhalb oder im unteren Normbereich gemessen. Dieser Befunden stimmt überein mit der zu diesem Thema erschienenen Literatur die in der Einleitung dieser Arbeit bereits erwähnt wurde. Die Werte der Gruppe 2 liegen höher als der der Gruppe 1, dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,0926$).

Thyroxin (T4):

(Normalwerte: 6,4 - 12,3 mg/dl)



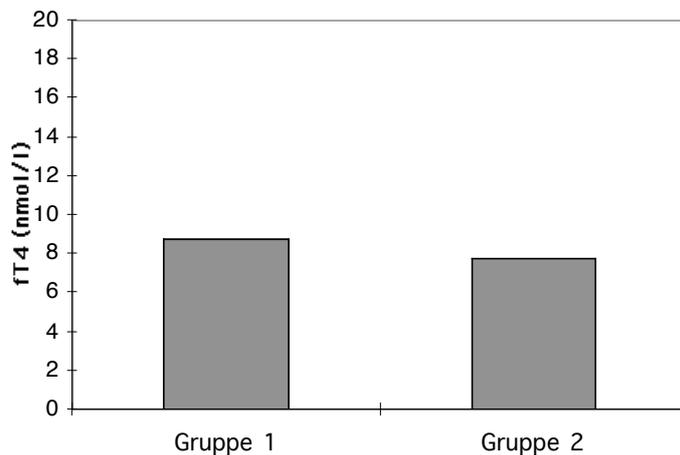
Gruppe 1: 6,10 mg/ml (Range: 4,30-9,80) (n=15)

Gruppe 2: 6,62 mg/ml (Range: 3,42-11,5) (n=12)

Auch die Werte für das Thyroxin liegen für beide Gruppen unterhalb oder im unteren Normbereich. Die Mediane der zwei Gruppen unterscheiden sich auch diesbezüglich nicht signifikant ($p=0,6141$).

freies Thyroxin (fT4):

(Normalwerte: 7-19 nmol/l)



Gruppe 1: 8,80 nmol/l (Range: 7,2-11,4) (n=5)

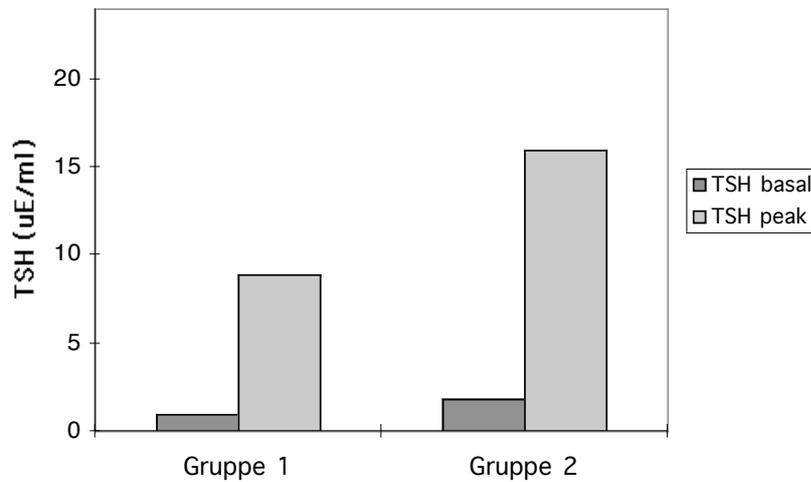
Gruppe 2: 7,75 nmol/l (Range: 5,9-9,8) (n=6)

Die Werte beider Gruppen liegen auch für das freie Thyroxin im unteren Normbereich. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,3490$).

Das fT4 ist in diesem Zusammenhang und bei diesem Krankheitsbild ein sehr wichtiger Wert, nur durch ihn kann eine Aussage zur Stoffwechselsituation gemacht werden. Die Messung des gesamt-T4 erfasst auch den Proteingebundenen Teil des Thyroxin und dieser kann erniedrigt sein aufgrund der Hypoproteinämie, wie sie für die Anorexia nervosa ja typisch ist. Trotzdem kann der das biologisch aktive, das freie Thyroxin im Normbereich sein.

TSH basal: (Normalwerte: 0,5 - 4,4 mE/ml)

TSH peak im TRH - Test: (Normalwerte: 8,5 - 18,5 mE/ml)



TSH basal Gruppe 1: 1,00 mE/ml (Range: 0,4-4,3) (n=15)

Gruppe 2: 1,80 mE/ml (Range: 0,4-2,8) (n=12)

TSH peak Gruppe 1: 8,94 mE/ml (Range: 3,1-20,9) (n=6)

Gruppe 2: 16,0 mE/ml (Range: 7,7-23,4) (n=6)

Der Median für das basale TSH liegt für beide Gruppen im unteren Normbereich, sie unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,2363$).

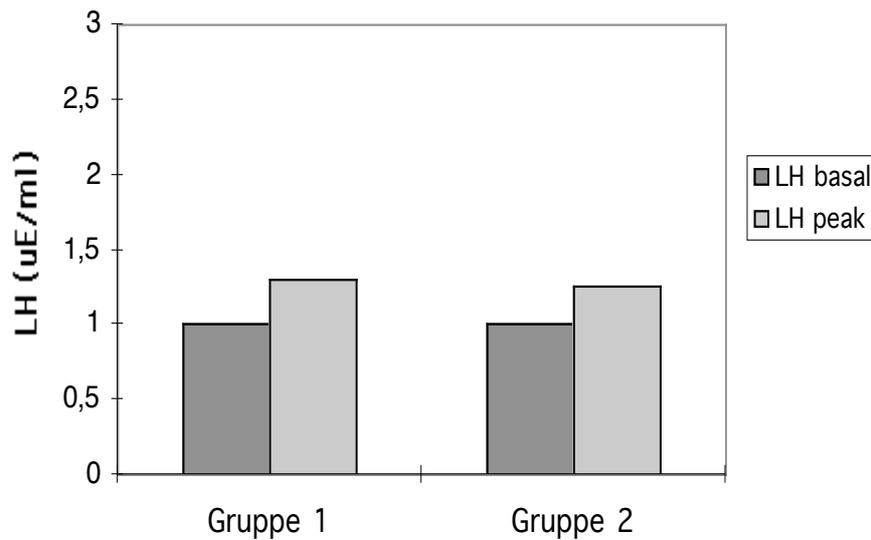
Die Werte für den TSH peak nach maximaler Stimulation mit TRH liegen ebenfalls für beide Gruppen im Normbereich ($p=0,2403$). Auch diese Befunde entsprechen den in der Literatur aufgeführten.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich die beiden Gruppen bezüglich der Schilddrüsenhormone, sowohl die basalen Werte als auch in der Stimulation nicht signifikant unterscheiden.

2.3. GONADOTROPINSEKRETION:

LH basal: (Normwerte >15 Jahre : 3,9 - 12,6 uE/ml
<15 Jahre: 0,9 - 9,5 uE/ml)

LH peak im LH-RH-Test: (Normalwert >15 Jahre: 17,4 - 33,2 uE/ml
<15 Jahre: 10,4- 58,0 uE/ml)



LH basal Gruppe 1: 1,0 mE/ml (Range: 1,0-4,5) (n=15)

Gruppe 2: 1,0 mE/ml (Range: 1,0-4,7) (n=10)

LH peak Gruppe 1: 1,3 mE/ml (Range: 1,0-41,0) (n=3)

Gruppe 2: 1,25 mE/ml (Range: 1,0-7,4) (n=6)

FSH basal: (Normalwert der Altersgruppe

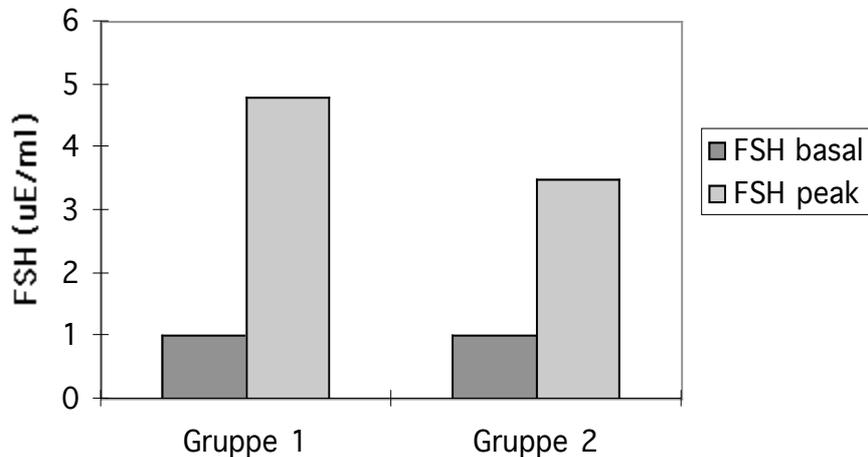
>15 Jahre: 2,2 - 6 uE/ml

<15 Jahre: 0,9 - 6,8 uE/ml)

FSH peak im LH-RH-Test:

(Normalwert >15 Jahre: 3,7 - 18,6 uE/ml

<15 Jahre: 5,4 - 26,4 uE/m



FSH basal Gruppe 1: 1,0 mE/ml (Range: 1,0-8,4) (n=15)

Gruppe 2: 1,0 mE/ml (Range: 1,0-4,9) (n=10)

FSH peak Gruppe 1: 4,8 mE/ml (Range: 1,1-6,8) (n=3)

Gruppe 2: 3,55 mE/ml (Range: 2,2-9,7) (n=6)

In Bezug auf die Gonadotropine unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant sowohl in den basalen Werten als auch nach maximaler Stimulation mit LHRH.

Dabei liegen die basalen Werte der Gruppe 1 deutlich unter dem Normalbereich; eine oft beschriebene und typische Beobachtung bei dem Krankheitsbild.

Die Normalwerte für die präpubertären Patienten der Gruppe 2 sind niedriger und damit liegen die von uns erhobenen Werte im unteren Normalbereich der Altersgruppe.

Die Stimulationswerte für beide Gruppen unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant.

Für das LH liegen sie für beide Gruppen sehr deutlich unter den Normalwerten Die Stimulationswerte für das FSH liegen im unteren Normbereich der entsprechenden Altersgruppe, für die Gruppe 2 liegt das FSH nach maximaler Stimulation deutlich unterhalb des Normalwertes der entsprechenden Altersgruppe Einschränkend muss auf die geringe Fallzahl bei den Stimulationstests in der Gruppe 1 hingewiesen werden.

3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die präpubertären Patienten, zusammengefasst in Gruppe 2 waren signifikant jünger sowohl bei Erkrankung als auch bei Untersuchung verglichen mit den pubertären/-postpubertären Patienten der Gruppe 1.

Die präpubertäre Gruppe weist einen höheren Anteil an männlichen Patienten auf.

Die Diagnose einer Anorexia nervosa im präpubertären Alter zu stellen bereitet Schwierigkeiten. Der Zeitraum zwischen Erkrankung und Diagnosestellung war bei den präpubertären Patienten signifikant länger als bei den pubertären Patienten (Gruppe 1: 8 Monate, Gruppe 2: 8 Monate).

Die Mediane von Körpergröße und Gewicht der Gruppe 2 sind signifikant unter denen der Gruppe 1.

Keine signifikanten Unterschiede jedoch zwischen den Gruppen gibt es bezüglich des BMI und der Gewichtsabnahme.

Ein sehr wichtiges Ergebnis ist die signifikante Abweichung der prospektiven Endgröße von der Elternzielgröße bei der Gruppe 1 nach oben, während die prospektive Endgröße der Gruppe 2 signifikant unter der für sie errechneten Elternzielgröße liegt.

1. Die stimulierten HGH-Werte sind in beiden Gruppen höher als bei Gesunden, in der präpubertären Gruppe jedoch signifikant niedriger als in der pubertären Gruppe. Der einmalig gemessene Basalspiegel ist in beiden Gruppen deutlich erniedrigt.
2. Die spontane HGH-Sekretion im Tagesprofil (AUC) ist normal, aber in der präpubertären Gruppe niedriger als in der Pubertären.
3. IGF-I und IGF-BP-III sind niedriger in der präpubertären Gruppe als in der Pubertären.

Obwohl, aufgrund der kleinen Fallzahl, keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen besteht - mit Ausnahme des stimulierten HGH - müssen die Ergebnisse als verminderte HGH-Sekretion bei präpubertären Krankheitsbeginn gedeutet werden.

Die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion weist keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen den Gruppen auf. Alle basalen Werte befinden sich jedoch unterhalb oder im niedrigen Normalbereich.

Die Stimulationswerte im TRH-Test liegen für beide Gruppen im Normbereich, es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Gonadotropine, basal und stimuliert, unterscheiden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen und liegen für alle Parameter in beiden Gruppen deutlich unterhalb des Normbereiches.

IV. DISKUSSION:

Unsere Daten weisen darauf hin, dass Unterschiede, zwischen der Anorexia nervosa die sich klassischerweise während oder nach der Pubertät manifestiert und der frühmanifesten Form, in der Präpubertät, bestehen. Diese Unterschiede betreffen sowohl die endokrinologischen Veränderungen im Krankheitsverlauf als auch die Prognose, wobei hier das Längenwachstum im Zentrum des Interesses steht.

1. WACHSTUMSPROGNOSE:

Die Prognose bezüglich des Endwachstums zeigt sich bei den Patienten, die vor der Pubertät erkrankt waren, als deutlich unter der errechneten Elternzielgröße und sehr viel deutlicher auch unter der ermittelten Endgröße der Patienten, deren Krankheitsmanifestation zu einem späteren Zeitpunkt lag. Bei diesen Patienten lag die prospektive Endgröße deutlich über der genetischen Zielgröße.

Ob die Wachstumsverminderung schon prämorbid bestand und als eine mögliche Ursache der Magersucht zu betrachten ist, wie dies von verschiedenen Autoren vorgeschlagen wurde (10,61,64), oder eine Folge, lässt sich aus unseren Daten nicht ersehen. Es war nicht möglich das prämorbid Größtenwachstum unserer Patienten zu ermitteln.

Eine wichtiges Problem, das für die jungen Patienten zu beantworten ist, ist die Frage, ob das verminderte Größtenwachstum, bei Therapie der Erkrankung und ausreichender Nahrungszufuhr, aufgeholt werden kann. Diese Frage lässt sich nach Durchsicht der Literatur nicht eindeutig klären und aus folgenden Beobachtungen heraus ist diese Frage eher kritisch zu beantworten:

NIELSEN evaluierte den Wachstumsverlauf von 88 Patienten mit Anorexia nervosa, das durchschnittlich Erkrankungsalter lag bei 12,88 (+/- 2,05) Jahren (61). Die prämorbid GröÙe der Patienten war mit 7 - 12 Jahren gleich der der gesunden Vergleichsgruppe. Danach zeigte sich, bis zu einem Alter von 16 Jahren eine progressive, signifikante Verminderung des Medians der GröÙe bis auf die 25iger Perzentile.

Einschränkend muss zu dieser Studie gesagt werden, dass die Patienten mit 16 Jahren ebenfalls deutlich untergewichtig waren und so die Frage nach einem möglichen Aufholwachstum bei Gewichtszunahme nicht beantwortet werden kann.

Ein solches Aufholwachstum konnte RUSSELL nur bei Patienten beobachten die vor dem 16 Lebensjahr ihr Essverhalten normalisierten (73). Diejenigen Patienten, die zwar präpubertär erkrankt waren aber über das 16. Lebensjahr hinaus untergewichtig blieben, zeigten kein signifikantes Wachstum mehr. Ebenso konnten die anderen Merkmale der Pubertätsentwicklung (via. Thelarche, Menarche) nur durch eine hormonelle Substitutionstherapie erreicht werden. Bei Patienten mit einem kürzeren Krankheitsverlauf allerdings tritt die Pubertätsentwicklung lediglich verzögert auf.

Die Patienten von GILLBERT (1994), deren durchschnittliches Erkrankungsalter bei 14,3 Jahren lag, zeigten bei der Untersuchung mit einem Durchschnittsalter von 16 Jahren eine Wachstumsentwicklung gleich der Kontrollgruppe, danach aber ein Sistieren des Wachstums, so dass sie mit ihrer Größe in der Folgeuntersuchung mit einem Durchschnittsalter von 21 Jahren deutlich unter der Vergleichsgruppe lagen (31). Dazu ist anzumerken, dass das Gewicht der Patienten mit 16 Jahren natürlich signifikant niedriger war, als das der Kontrollgruppe, mit 21 Jahren aber fast gleich. Lediglich die Streubreite des Gewichtes war bei der Versuchsgruppe wesentlich größer, so dass noch von einem gestörten Essverhalten bei einigen der Patienten ausgegangen werden muss. Im Grunde ist aber in dieser Studie eine Bestätigung des kritischen Alters von 16 Jahren zu sehen.

PUGLIESE (1983) konnte in seiner Studie nach Normalisierung des Essverhaltens ein beschleunigtes Wachstum nachweisen. Die Patienten konnten jedoch nicht die Perzentile erreichen, der sie mit Ihrem Wachstum prämorbid gefolgt waren (62).

Eine weitere sehr interessante Beobachtung in diesem Zusammenhang machte HIGGS: er untersuchte in einer Katamnesestudie Patienten nach einem Intervall von durchschnittlich 5,2 Jahren nach Entlassung aus dem Krankenhaus (39). Dabei handelte es sich um 23 Patienten mit Anorexia nervosa und 18 Patienten mit einer anderen Essstörung ("food-avoidance-disorder"). 22% der Patienten mit Anorexia nervosa lagen mehr als 2 Standardabweichungen unter der altersentsprechenden Normalgröße, dies war während des Krankenhausaufenthaltes nur bei einem Kind der Fall. Nur ein Patient aus der Gruppe mit "food-avoidance-disorder" lag unter der altersentsprechenden Nor-

malgröße. Der Grades des Untergewichtes war bei Aufnahme ins Krankenhaus bei beiden Gruppen gleich.

Die Schlüsse die, nach Ansicht des Autors diese Beobachtungen zulassen, sind, dass Anorexia nervosa eine Krankheit ist, die mehr zur Chronifizierung neigt als die anderen Essstörung. Der Kleinwuchs wird von dem lang anhaltenden Untergewicht verursacht, oder es sind andere Faktoren als das Untergewicht, möglicherweise auch die Mager-sucht bedingender Art, die bei Kindern mit Anorexia nervosa den Kleinwuchs verursa-chen.

Um eine Stigmatisierung durch Kleinwuchs und unterentwickelten Körperbau zu vermeiden ist es notwendig ein besonderes Augenmerk auf die jungen Patienten zu rich-ten, die vor der Pubertät an Anorexia nervosa erkranken. Ein möglichst frühes Erken-nen und eine frühe Therapie dieser Erkrankung wäre wünschenswert.

2. DISKUSSION DER ENDOKRINOLOGISCHEN DATEN

2.1. Wachstumshormonsekretion

Von allen erhobenen Laborparametern unterscheiden sich die beiden Gruppen am deutlichsten in Bezug auf die Wachstumshormonsekretion und gleichzeitig stehen die von uns erhobenen Werte zum Teil im Gegensatz zu in der Literatur beschrieben Befunden.

In den Studien, die in der Einleitung zu dieser Arbeit aufgeführt wurden, wird von den meisten Autoren von einem sich im Normalbereich befindenden oder stark erhöhtem basalen HGH berichtet.

Unserer Untersuchung hingegen ergab, dass der einmalig gemessene basale Spiegel des HGH bei beiden Gruppen niedrig ist und auch das Tagesprofil, die stimulierte HGH-Sekretion, IGF-I und das IGF-BP in der Gruppe der präpubertären Patienten vermindert sind. Die Werte der präpubertäre Gruppe sind für jeden Parameter deutlicher von der altersentsprechenden 50. Perzentile entfernt als das bei den pubertären Patienten der Fall ist.

In der Literatur gibt es vereinzelt Berichte über Wachstumshormonmangel (10,29) bei Anorexia nervosa. Einige Autoren sehen dies auch als eine mögliche Ursache der Magersucht, in dem durch einen kleinen Körperwuchs eine Verzerrung des Körperbildes hervorgerufen wird. Unsere Befunde können dies nicht bestätigen, da bei uns auch die pubertäre Gruppe, deren mittlere Körpergröße ca. auf der 90. Perzentile lag, eine niedrige spontane HGH-Sekretion aufweist.

Auch die hohen HGH-Werte nach Stimulation im GRF-Test sprechen gegen einen hypophysär bedingten Wachstumshormonmangel. Speziell auch in Hinblick auf die niedrigen basalen Werte kommt es zu einer enormen Steigerung der hypophysären HGH-Sekretion nach Stimulation. Eine "überschießenden Reaktion", wie sie von vielen Autoren beschrieben wurde (9,58,71), wurde nur bei der Gruppe 1 beobachtet.

Aus diesen Befunden ist zu schließen, dass die Syntheseleistung der Hypophyse normal scheint, während der hypothalamische Reiz zur HGH-Sekretion bei Patienten mit Anorexia nervosa gestört ist.

Eine bis jetzt unklare hypothalamische Dysregulation als Ursache der überschießende HGH-Antwort auf GHRH wurde bereits von einigen Autoren postuliert, diese Arbeiten sind in der Einleitung dargestellt.

Unsere Befunde lassen die Hypothese zu, dass sich bei Anorexia nervosa eine Fehlregulation im Hypothalamus manifestiert, die zu einer verminderten GHRH-Sekretion, oder vermehrten Somatostatin-Sekretion des Hypothalamus führt, da es nach Applikation des synthetischen GH-releasing-hormone zu einem guten Ansprechen der Hypophyse kommt.

Die hohe spontane HGH-Sekretion wird von den meisten Autoren durch das erniedrigte IGF-I und das damit verbundene fehlende negative Feedback des IGF-I auf den Hypothalamus erklärt (56,58,79). In unserer Studie zeigte sich das IGF-I ebenfalls erniedrigt, bei jedoch eher niedrigen HGH-Werten. Es muss also eine Störung im Regelkreis der Wachstumshormonachse geben, der nach unseren Befunden auf hypothalamischer Ebene zu lokalisieren ist. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen "Anpassungsmechanismus" an den psychischen Stress, dem diese Kinder ausgesetzt sind. Bei der relativ unspezifischen Anpassung des Organismus an sowohl körperlichen als auch psychischen Stress werden im Zentralnervensystem (ZNS) eine Reihe von Arealen aktiviert, die Einfluss nehmen auf verschiedene Stoffwechselprozesse, Größenwachstum, Fortpflanzungsfähigkeit und nicht zuletzt auf das Immunsystem (17). Der

genaue Mechanismus wie die Aktivierung des "Stress-Systems" speziell das Größenwachstum beeinflusst, ist jedoch unklar.

Eine gewisse Altersabhängigkeit der Befunde ist aus unseren Daten zu erkennen, da alle Parameter der Wachstumshormonachse für die präpubertäre Gruppe niedriger sind als für die pubertäre Gruppe.

Dass unsere Ergebnisse jedoch bezüglich des Wachstumshormons im Widerspruch zu der gängigen Meinung wie sie in der Literatur vertreten wird stehen, mag auch daran liegen, dass der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektives mit 14,0 (+/- 1,88) Jahren bei Untersuchung und 13,5 (+/- 2,25) Jahren bei Erkrankung sehr niedrig ist. Wie eingangs berichtet liegt es somit unterhalb des Alters, das von anderen Autoren als Grenze für "early - onset"- Studien gesetzt wurde (siehe Einleitung).

Es wäre interessant Patientengruppen mit noch größerem Altersunterschied zu untersuchen, um die Altersabhängigkeit zu verifizieren.

2.2. Schilddrüsenhormonachse

Die erniedrigten Schilddrüsenhormone, im besonderen Maße das Trijodthyronin, sind für die Anorexia nervosa eine sehr typische Konstellation, wie sie schon häufig in der Literatur beschrieben wurden (19, 50,).

Es gilt ähnliches wie für das Wachstumshormon, nämlich dass die Ursache der Sekretionsstörung im Hypothalamus lokalisiert ist, denn auf externe Stimulation mit TRH reagiert die Hypophyse mit einer annähernd normalen TSH-Sekretion. Man könnte also von einer "tertiären Hypothyreose" sowie auch von einem "tertiären Wachstumshormonmangel" sprechen.

Für uns ein erstaunliches und nicht zu erklärendes Ergebnis ist, dass die Werte der präpubertären Gruppe für alle Schilddrüsenparameter über denen der pubertären Gruppe liegen. Nach den Befunden in der Literatur würde man eine Abhängigkeit der Schilddrüsenhormone, besonders des T3, von der Dauer der Erkrankung und dem Grad der Abmagerung erwarten. In unserer Untersuchung traf dies aber nicht zu. Die Erkrankungsdauer war in der präpubertären Gruppe signifikant länger und sie wies einen niedrigeren BMI auf als die pubertäre Gruppe.

2.3. Gonadotropinsekretion

Das infantile, präpubertäre Sekretionsmuster der Gonadotropine ist eine für die Anorexia nervosa sehr typische Beobachtung, die inzwischen bereits in die diagnostischen Leitlinien eingegangen ist. Ebenso sind die Folgen einer so stark reduzierten Gonadotropin-Sekretion (Amenorrhoe, Osteoporose etc.), die sowohl für die präpubertäre, pubertäre und postpubertäre Magersucht gelten, schon häufig beschrieben worden und dies sollte nicht Inhalt dieser Arbeit sein.

Für unsere präpubertären Patienten und auch im Zusammenhang mit der Fragestellung dieser Arbeit ist eine Beobachtung von LECEY (1979) von Bedeutung (48). Er stellte, neben der Entstehung einer Osteoporose, einen völligen Stillstand der Knochenentwicklung fest, wenn bei Patienten mit Anorexia nervosa der Gewichtsverlust ausreichte um die Gonadotropine auf ein so niedriges Niveau zu senken, dass es zu einem Sistieren der Menstruation kam.

3. GIBT ES UNTERSCHIEDE IN DER KRANKHEIT BEI FRÜHER ODER SPÄTER MANIFESTATION ?

In dieser, sowie auch in vielen vorausgegangenen Studien über Anorexia nervosa mit präpubertärer Manifestation, stellt sich die Frage, ob es sich bei diesem Krankheitsbild lediglich um eine frühe Form der klassischen Pubertätsmagersucht handelt, oder um eine Variante deren Ursache, Verlauf und Prognose sich andersartig gestalten.

IRWIN, der eine raschere Progredienz der Erkrankung und einen höheren Grad an Depressivität bei seinen präpubertären Patienten beobachten konnte (43), formuliert die Hypothese, dass die Magersucht, die vor der Pubertät manifest wird, eine Form einer kindlichen affektiven Erkrankung ist.

Diese Auffassung wird von anderen Autoren geteilt und unterstützt durch Ergebnisse verschiedenartiger Untersuchungen: So unterscheiden sich z.B. die Familienstrukturen der präpubertären und pubertären Patienten erheblich (37,44). Die Anzahl der an Essstörungen und an anderen psychiatrischen Krankheiten, besonders depressiver und ängstlicher Art, erkrankten Familienmitglieder ist bei den präpubertären Patienten signifikant höher. Auch in Bezug auf andere Kriterien, die allgemein eine schlechtere Prognose bedeuten (extremer Gewichtsverlust, prämorbid intensive Beschäftigung mit dem

Essen, prämorbid Ernährungstörungen und psychische Auffälligkeit, schwere Depressivität im Verlauf der Krankheit), findet sich eine Häufung bei diesen Patienten (11,44).

Einen weiteren Hinweis auf die mögliche Andersartigkeit der Magersucht mit Manifestation vor der Pubertät, der in dieser Untersuchung auffällt und in der Literatur schon verschiedentlich beschrieben wurde (26,44), ist der signifikant höhere Anteil an Jungen, der in der präpubertären Gruppe im Vergleich zu den älteren Patienten auffällt. Die klinischen Merkmale der männlichen Patienten unterscheiden sich dabei nicht wesentlich von denen der Weiblichen.

Diese Beobachtung ist in sofern bedeutsam, da die Anorexia nervosa zum einen als typische Erkrankung von Mädchen gilt, die damit einen Konflikt in ihrer Entwicklung und Sozialisation zu lösen versuchen (45) und zum anderen die psychobiologischen Veränderungen der Pubertät als Entwicklungsvoraussetzung (18) angenommen werden.

Die von LUCAS vorgeschlagenen Einteilung der Anorexia nervosa in Typ I und Typ II scheint in Anbetracht der geschilderten Beobachtungen als sehr sinnvoll (52). Als Typ I Anorexia nervosa bezeichnet er die schwere Form, die einen chronischen, häufig lebenslangen, malignen Verlauf nimmt. Er postuliert eine somatische Ursache, unter Umständen eine genetische Disposition für diese Krankheit. Als Typ II Anorexia nervosa bezeichnet er die leichter verlaufende Form, deren Entwicklung mehr aus soziokulturellen Konflikten herrührt und nach Lösung dieser zu heilen ist.

Verschiedene somatische Ursachen für die schwere Form der Magersucht sind z.T. schon erwähnt worden: Zum einen besteht die Möglichkeit einer genetischen Disposition, die unterstützt wird durch Zwillingsbeobachtungen von HOLLAND (1988) und der hohen Neigung zu psychiatrischen Erkrankungen (41) in den Familien der Kinder mit Anorexia nervosa (37,44). Zum anderen wurde von einigen Autoren auf neuroendokrinologische Ursache hingewiesen (26) und nicht zuletzt weist GILLBERG auf eine kindliche Störung der neurologischen Entwicklung als mögliches Risiko für die Entwicklung einer Magersucht auf (31). Eine signifikant hohe Anzahl seiner Patienten zeigten bei der körperlichen Untersuchung eine Dysdiadochokinese, was als das häufigste Residualsymptom einer frühen neurologischen Entwicklungsstörung gilt.

4. AUSBLICK

Ziel dieser Arbeit war es die endokrinologischen Ausfälle aufzuzeigen, die bei früher Erkrankung an Anorexia nervosa auftreten können und die Auswirkung, die diese auf die Wachstumsprognose haben, wenn Kinder vor Beginn der pubertären Entwicklung erkranken.

Grundsätzlich gelten die Auswirkungen und Folgen der Magersucht für alle Patienten unabhängig vom Alter. Ein bleibender Kleinwuchs wäre jedoch ein besonders schwerer Residualschaden der Magersucht.

Dies verdeutlicht die Notwendigkeit des Erkennens und der frühzeitigen Behandlung der Erkrankung besonders bei jungen Patienten, deren Wachstum noch nicht abgeschlossen ist.

Erste Voraussetzung ist das Erkennen der Magersucht auch bei präpubertären Kindern, was, der langen Krankheitsdauer vor Therapiebeginn der jungen Patienten nach zu urteilen, Schwierigkeiten bereitet. Der Kinderarzt muss sich bewusst werden, dass für eine Gewichtsabnahme auch bei unter 10 jährigen eine Magersucht als Ursache in Frage kommt. Unbestritten ist dies eine sehr schwierige Diagnose da z.B. eine Amenorrhoe als diagnostisches Kriterium in diesem Alter nicht herangezogen werden kann. Auch eine fehlende Gewichtsabnahme, sondern lediglich ein Sistieren des Wachstums und Gewichtszunahme, können als Symptome einer Anorexia nervosa gewertet werden.

Für jede unklare Gewichtsabnahme und Wachstumsstillstand sollte auch bei Kindern unter 10 Jahren eine Anorexia nervosa als Ursache in Betracht gezogen werden. Ein Mindestalter lässt sich nicht festlegen, unsere jüngste Patientin erkrankte bereits mit 8 Jahren.

Welche Möglichkeiten gibt es, um möglichst frühzeitig in den Verlauf der Erkrankung therapeutisch einzugreifen, um die Folgen der Magersucht vor allem bei Manifestation im präpubertären Alter zu verhindern oder zu minimieren?

Die Therapie der Anorexia nervosa bleibt unbestritten in erster Linie eine psychiatrisch-, psychosomatische, da die Ursachen nur in diesem Therapieansatz erfasst werden.

Die Möglichkeit einer zusätzlichen medikamentösen Therapie wurde immer wieder diskutiert und erforscht. Bis jetzt konnte kein erfolgversprechendes Konzept entwickelt

werden. Die Behandlung mit Antidepressiva konnten in keiner Studie eine signifikant schnellere Gewichtszunahme bewirken, sie wirkten nicht stimmungshebend und hatten höchstens einen leicht sedierenden Effekt (23,37,47). Antipsychotisch wirkende Medikamente sind generell nicht indiziert, höchstens um das hohe Angstniveau zum Beginn der Therapie zu verringern (8,85).

Um die Folgeschäden der Anorexia zu minimieren, wäre die Möglichkeit einer endokrinologischen Intervention zu diskutieren.

Eine große Anzahl von Studien beschäftigt sich mit der medikamentösen Induktion der Ovulation bei Magersüchtigen mit Clomiphen oder LH-RH oder der direkten Substitution der Sexualhormone. Dies ist bedeutend zur Behandlung und Prävention der Osteoporose, die bei langbestehendem Untergewicht entsteht und für die es Hinweise gibt, dass nach langer Krankheitsdauer eine Rückbildung nicht möglich ist (70).

Bei den präpubertären Patienten muss bei einer solchen Substitutionstherapie, neben dem positiven Effekt auf die Osteoporose, an die, durch Östrogene ausgelöste vorzeitige Verknöcherung der Epiphysenfuge und damit die Förderung des Kleinwuchs gedacht werden. Eine solche Therapie scheint also bei den in der Präpubertät erkrankten Patienten nicht sinnvoll, insbesondere, wenn es zu einem krankheitsbedingtem Sistieren des Wachstums gekommen ist.

Eine andere Überlegung ist eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen. Es ist denkbar, dass sich eine Normalisierung dieser Parameter günstig auch auf die Psychopathologie der Magersüchtigen auswirkt (75). Die Steigerung des Grundumsatzes durch die Schilddrüsenhormone stellt allerdings gerade am Anfang einer solchen Therapie, wenn die Patienten noch stark untergewichtig sind, eine unerwünschte Nebenwirkung dar.

Ebenso gibt es erste Arbeiten die den therapeutischen Einsatz von Growth-hormone (39a) und Growth-hormone-releasing-factor untersuchten (83). Die Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon führte, bei hospitalisierten Patienten unter ausreichender Nahrungszufuhr, zu einer rascheren Gewichtszunahme, kardiovaskulären Stabilisierung und damit Verkürzung der stationären Behandlung (39a) im Vergleich zur Placebogruppe. Essentiell dürfte jedoch dabei die adäquate Kalorienzufuhr sein. Eine Therapiestudie mit Growth-hormone-releasing-factor konnte einen positiven Einfluss des GRF auf das Essverhalten bei Patienten mit Anorexia nervosa zeigen (83). Eine

besonders interessante Beobachtung dieser Studie war es, dass es nicht nur bei Patienten mit Anorexia nervosa die Nahrungsaufnahme angeregt wurde, sondern dass auch bei Patienten mit bulimischer Essstörung es zu einer Normalisierung, d.h. Verringerung der Nahrungsaufnahme kam. Diese Beobachtung stützt jedoch erneut die Theorie einer hypothalamischen Dysregulation als Ursache einer Anorexia nervosa. Der genaue Wirkmechanismus der GRF Therapie bleibt jedoch unklar.

Weitere Therapie- und Langzeituntersuchungen zur Wirksamkeit hormonellen Substitutionstherapien stehen aus. Es wäre zu prüfen, ob durch eine Therapie mit Wachstumshormon ein Kleinwuchs bei Patienten mit early onset Anorexia nervosa zu verhindern wäre. Die alleinige Wachstumshormontherapie ohne ausreichende Kalorienzufuhr erscheint nicht sinnvoll, eine frühzeitige Substitutionstherapie bei Normalisierung der Nahrungsaufnahme (z.B. während eines stationären Krankenaufenthaltes) könnte jedoch eine dauerhafte Stigmatisierung durch Kleinwuchs verringern. Wie die oben bereits erwähnte Studie von VACCARINO (83) zeigen konnte, scheint der Ansatz einer Intervention auf hypothalamischer Ebene erfolgversprechend.

Inhalt weiterer Studien sollte gezielt die Aufklärung der Pathophysiologie auf hypothalamischer Ebene bei Anorexia nervosa sein. Weiterhin eröffnet der Zusammenhang der psychischen und somatischen –insbesondere endokrinologischen- Veränderungen, wie wir sie vor allem bei der early onset Anorexia nervosa sehen, weitere Fragestellungen, die zum Verständnis der Genese und möglicher therapeutischer Strategien beitragen können.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Anorexia nervosa ist eine überwiegend in der Pubertät und Präpubertät auftretende Erkrankung die gekennzeichnet ist durch eine erhebliche Gewichtsabnahme, Körperschemastörung, Zurückgezogenheit und depressiver Verstimmung. Sekundär kommt es zu einer Reihe endokrinologischer und metabolischen Veränderungen. Betroffen sind überwiegend Mädchen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Besonderheiten der Anorexia nervosa mit frühem Manifestationsalter zu untersuchen. Dafür wird eine Patientengruppe mit Beginn der Erkrankung vor der Pubertät verglichen mit einer Gruppe von Patienten die an klassischer Pubertätsmagersucht leiden.

Besonders interessierten uns dabei die Fragen ob sich die Erkrankung an Anorexia nervosa in der Präpubertät auf das Wachstum und die Wachstumsprognose auswirkt, und die Auswirkungen auf die Wachstumshormonachse. Zusätzlich werden die Veränderungen der Schilddrüsenhormonachse und Gonadotropinsekretion beschrieben.

Patienten und Methoden: Retrospektive Untersuchung von 17 Patienten mit klassischer Pubertätsmagersucht (Gruppe 1) und 13 Patienten mit early onset Anorexia nervosa (Gruppe 2).

Ergebnisse: Die präpubertäre Gruppe weist einen höheren Anteil an männlichen Patienten auf. Der Zeitraum zwischen Erkrankung und Diagnosestellung war in der präpubertären Gruppe signifikant länger als bei den pubertären Patienten ($p=0,03$).

Die Abweichung der prospektiven Endgröße von der Elternzielgröße (Gruppe 1 nach oben, Gruppe 2 nach unten) ist signifikant ($p=0,02$).

Die einmalig gemessenen HGH-Basalspiegel sind in beiden Gruppen deutlich erniedrigt. Die stimulierten HGH-Werte sind in beiden Gruppen höher als bei Gesunden, in der präpubertären Gruppe jedoch signifikant niedriger als in der pubertären Gruppe ($p=0,004$). Die spontane HGH-Sekretion im Tagesprofil (AUC) ist normal, aber auch hier niedriger in der präpubertären Gruppe (n.s.).

IGF-I und IGF-BP-III sind in der präpubertären Gruppe ebenfalls niedriger als in der pubertären.

Die Hormone des Schilddrüsenfunktionskreises weisen keine signifikant unterschiedlichen Werte in den Gruppen auf. Die basalen Werte befinden sich unterhalb oder im niedrigen Normalbereich, die Stimulationswerte im TRH-Test liegen für beide Gruppen im Normbereich.

Die Gonadotropine, basal und stimuliert, unterscheiden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen und liegen für alle Parameter deutlich unterhalb des Normbereiches.

Schlussfolgerung: Die Erkrankung an Anorexia nervosa vor Beginn der Pubertät kann zu einer dauerhaften Beeinträchtigung des Größenwachstums führen bedingt durch eine Störung der Wachstumshormonsekretion. Ein hypophysär bedingter Wachstumshormonmangel liegt nicht vor, nach unseren Befunden manifestiert sich bei der Anorexia nervosa eher eine Fehlregulation im Hypothalamus, die zu einer verminderten Sekretion des GH-releasing-hormon oder vermehrten Somatostatin Sekretion führt. Die Pathophysiologie dieser Fehlregulation bleibt unklar.

LITERATURANGABEN

1. **Althoff**, P.- H.; Schifferdecker, E.; Neubauer, M. (1986): Anorexia nervosa - endokrine Veränderungen. *Med Klin*; 81 (24): 795-803
2. **Alvarez**, L.C.; Dimas, C.O.; Castro, A.; Rossmann, L.G.; Van der Laan, E.F.; Van der Laan, W.P. (1972): Growth hormone in malnutrition. *J Clin Endocr Metab*; 43: 400-409
3. **Aro**, A.; Lamberg, B.- A.; Pelkonen, R. (1977): Hypothalamic endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Acta Endocrinologica*; 85: 673-683
4. **Baranowska**, B. (1990): Are disturbances in opioid and adrenergic systems involved in the hormonal dysfunction of anorexia nervosa? *Psychoneuroendocrinology*; 15: 371-379
5. **Beumont**, P.J.V. (1979): The endocrinology of anorexia nervosa. *Med J Aust*; 1: 611-613
6. **Beumont**, P.J.V.; Al - Alami, M.; Touyz, S. (1988): Relevance of standard measurement of undernutrition to the diagnosis of anorexia nervosa: use of Quetelet's body mass index (BMI). *The Int J Eating Disorders*; 7: 561-571
7. **Beumont**, P.J.V.; George, G.C.W.; Smart, D.E. (1976): Dieters and vomiters and purgers in anorexia nervosa. *Psychological Medicine*; 6: 617-622
8. **Beumont**, P.J.V.; Russel, J.D.; Touyz, S.W. (1993): Treatment of anorexia nervosa. *The Lancet*; 341: 1635-1640
9. **Brambilla**, F.; Ferrari, E.; Cavagini, F.; Invitti, C.; Zanoboni, a. Massironi, R. et al (1989): Alpha 2 - Adrenoceptor sensitivity in Anorexia nervosa: GH response to clonidine or GHRH stimulation. *Biol Psychiatry*; 25: 256-264
10. **Brinch**, M.; Manthorpe, T. (1987): Short stature as a possible etiological factor in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*; 76: 328-332
11. **Bryant - Waugh**, R.; Knibbs, J.; Fosson, A.; Kaminski, Z.; Lask, B. (1988): Long term follow up of patients with early onset anorexia nervosa. *Arch Disease Childhood*; 63: 5-9
12. **Bryant - Waugh**, Rachel J.; Lask, Bryan D.; Shafran, Rosamund L.; Fosson, Abe R. (1992): Do doctors recognise eating disorders in children? *Arch Disease Childhood*; 67: 103-105
13. **Burman**, K.D.; Vigersky, R.A.; Loriaux, D.L. et al. (1977): Investigations concerning thyroxine deiodinative pathways in patients with anorexia nervosa. In Vigersky, R.A.: *Anorexia nervosa*. Raven Press, New York: 255-267
14. **Cabranes**, J. A.; Almoguera, I.; Santos, J. L.; Hidalgo, I.; Borque, M. M.; del Olmo, J. (1988): Somatomedin - C and growth hormone levels in anorexia nervosa in relation to the puberal or post puberal stages. *Prog Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat*; 12: 865-871

- 15. Casanueva, F.F.;** Borrás, C.G.; Burguera, B.; Lima, L.; Muruais, C.; Tresguerres, A.F.; Devesa, J. (1987): Growth hormone and Prolactin secretion after GHRH administration, in anorexia nervosa patients, normal controls and tamoxifen - pretreated volunteers. *Clin Endocrinol Oxf*; 27(5): 517-523
- 16. Casper, R.C.;** Frohman, L.A. (1982): Delayed TSH release in anorexia nervosa following injection of thyrotropin - releasing hormone (TRH). *Psychoneuroendocrinology*; 7: 59-68
- 17. Chrousos, G.P.** (1997): The neuroendocrinology of stress: its relation to the hormonal milieu, growth and development. *Growth genetics and Hormones*; 13: 1-8
- 18. Crisp, A.H.** (1980): *Anorexia nervosa: let me be*. London: Academic Press
- 19. Croxson, M.S.;** Ibbertson, H.K. (1977): Low serum T3 and hypothyroidism in anorexia nervosa. *J Clin Endocr Metab*; 44: 167-174
- 20. Cullberg, J.;** Engstrom-Lindberg, M. (1988): Prevalence and incidence of eating disorders in a suburban area. *acta Psychiatr scand*; 78: 314-319
- 21. Feighner, J.;** Robins, e.; Guze, S.B., Woodruff, R.A.; Winokur, G.; Munoz, R. (1972): Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*; 26: 57-73
- 22. Ferrari, E.;** Fraschini, F.; Brambilla, F. (1990): Hormonal circadian rhythms in eating disorders. *Biol Psychiatry*; 27: 1007-1020
- 23. Fichter, M.M.** (1993): Die medikamentöse Behandlung von Anorexia und Bulimia nervosa. Eine Übersicht. *Der Nervenarzt*; 64: 21-35
- 24. Fichter, M. M.;** Goebel, G. (1991): Anorexia und Bulimia nervosa: Symptomatik, medizinische Komplikationen, Ätiologie und Behandlung. *Der Internist*; 32: 38-49
- 25. Fichter, M.M. et al:** Endokrinologische Veränderungen bei gesunden Probanden unter Fastenbedingungen und bei Magersüchtigen. Eine Untersuchung zur Spezifität endokriner Befunde. Aus Fichter et al: *Magersucht und Bulimia*, Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985): 67-92
- 26. Fosson, A.;** Knibbs, J.; Bryant - Waugh, R.; Lask, B. (1987): Early onset anorexia nervosa. *Arch Disease Childhood*; 62: 114-118
- 27. Frankel, R.J.;** Jenkins, J.S. (1975): Hypothalamic - pituitary function in anorexia nervosa. *Acta Endocrinologica*; 78: 209-221
- 28. Fundudis, Trian** (1986): Anorexia nervosa in a pre - adolescent girl: a multimodal behaviour therapy approach. *J Child Psychol Psychiat*; 27 (2): 261 - 273
- 29. Garfinkel, P. E.;** Brown, G. M.; Stancer, H. C.; Moldofsky, H. (1975): Hypothalamic - pituitary function in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*; 32(6): 739-744
- 30. Garner, David M.** (1993): Pathogenesis of anorexia nervosa. *The Lancet*; 341 (6): 1631-1635
- 31. Gillberg, C.;** Rastam, M.; Gillberg, I.C. (1994): Anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment at 16 and 21 years. *Developmental Medicine and Child Neurology*; 36: 567-575
- 32. Gold, P.W.;** Gwirtsman, H.; Avgerinos, P.C. et al (1986): abnormal hypothalamic - pituitary - adrenal function in anorexia nervosa. *New England J Medicine*; 314 (21): 1335-1342

- 33. Golden, N.H.;** Kreitzner, P.; Jacobson, M.S., chasalow, F.I.; Schebendach, J.; Freedman, S.M.; Shenker, I.R. (1994): Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr*; 125: 655-660
- 34. Gull, W.W.** (1874): Anorexia nervosa (apepsia hysterica, anorexia hysterica). *Transactions of Clinical Society*; 7: 22-28
- 35. Haller, Ellen** (1992): Eating disorders - A review and update. *West J Med*; 157: 658-662
- 36. Herpertz - Dahlmann, B.;** Remschmidt, H. (1988): Somatische Störungen bei anorexia nervosa. *Monatsschr Kinderheilkd*; 136: 732-738
- 37. Herpertz - Dahlmann, Beate:** Eßstörungen und Depression in der Adoleszenz. In: Beiträge zur Psychiatrie und Psychologie des Kinder - und Jugendalter. Hrdg.: Remschmidt, H.; Warnke, A. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- 38. Herperz - Dahlmann, B.;** Remschmidt, H. (1990): Anorexia nervosa and depression - a continuing debate. In Remschmidt, H.; Schmidt, M.H.: Anorexia nervosa. Child and youth psychiatry. European perspectives. Hogrefe and Huber, Toronto, Lewiston/N.Y., Bern, Göttingen, Stuttgart: 69-84
- 39. Higgs, J.F.;** Goodyer, I.M.; Birch, J. (1989): Anorexia nervosa and food avoidance emotional disorder. *Arch Disease Childhood*; 64: 346-351
- 39a. Hill, K;** Bucuvalas, J; McClain, C; Kryscio, R; Martini, R.T; Alfaro, M.P; Maloney, M. (2000): Pilot study or growth hormone administration during the refeeding of malnourished anorexia nervosa patients. *J Child adolesc Psychopharmacol*; 10: 3-8
- 40. Hochberg, Z.;** Hertz, P.; Colin, V.; Ish - Shalom, S.; Yeshurun, D.; Youdim, M.B.H.; Amit, T. (1992): The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH - Binding Protein, insulin - like growth factor - I (IGF - I), and IGF - I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism*; 41: 106-112
- 41. Holland, A.J.;** Sicotte, N.; Treasure, J. (1988): Anorexia nervosa: evidence for a genetic basis. *J Psychosomatic Research*; 32: 561-571
- 42. ICD - 10 - Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen** (1991). Dilling, H.; Mombour, W.; Schmidt, M.H. (Hrsg.) Hans Huber Verlag Bonn, Göttingen, Toronto: 186-189
- 43. Irwin, Martin** (1984): Early Onset Anorexia nervosa. *Southern Medical Journal*; 77 (5): 611 - 614
- 44. Jacobs, Brian W. ;** Isaacs, Stephen (1986): Pre - pubertal anorexia nervosa: a retrospective controlled study. *J Child Psychol Psychat*; 27: 237-250
- 45. Johnson, C.L.;** Sansone, R.A.; Chewings, M. (1992): Good reasons why young women would develop anorexia nervosa: the adaptive context. *Pediatric Annals*, 21(11): 731-737
- 46. Katz, J.L.;** Boyar, R.; Raffwarg, H.; Hellman, L; Weiner, H. (1978): Weight and circadian luteinizing hormonesecretory pattern in anorexia nervosa. *Psychosom Med*; 40: 549
- 47. Kennedy, Sidney H.;** Garfinkel, Paul E. (1992): advances in diagnosis and Treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Can J Psychiatry*; 37: 309-313

- 48. Lacy, J.H.;** Crisp, A.H.; Hart, G.; Kirkwood, B.A. (1979): Weight and skeletal maturation: a study of radiological and chronological age in an anorexia nervosa population. *Postgrad Med J*; 55: 381-385
- 49. Lasègue, E.C.** (1873): On hysterical anorexia. *Medical Times Gazette*; 2: 265
- 50. Leslie, R.D.G.;** Isaacs, A.J.; Gomez, J.; Raggatt, P.R.; Bayliss, R. (1978): Hypothalamo - pituitary - thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain. *Brit Med J*; 2: 526-528
- 51. Levy, A.B.** (1989): Review: neuroendocrine profile in bulimia nervosa: *Biological Psychiatry*; 25: 98-109
- 52. Lucas, Alexander R.** (1992): The eating disorder "epidemic": more apparent than real? *Pediatric annals*; 21 (11): 746-751
- 53. Marcus, A.;** Blanz, B.; Lehmkuhl, G.; Rothenberger, A.; Eisert, H.-G. (1989): somatische Befunde bei Kindern und Jugendlichen mit Anorexia nervosa. *Acta Paedopsychiatrica*; 52: 1-11
- 54. de Marinis, L.;** Folli, G.; d'Àmico, C.; Mancini, A.; Sambo, P.; Tofani, A.; Oradei, A.; Barbarino, A. (1988): different effects of feeding on the ultradian Variation of the GH - response to GHRH in normal subjects and patients with obesity and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Met*; 66(3): 598-604
- 55. Martha, P.M-;** Reiter, E.O. (1991): Pubertal growth and growth hormone secretion. *Endocrinol Met Clin North America*; 20(1): 165-181
- 56. Masuada, A.;** Shibasaki, T.; Hotta, M.; Suematsu, H.; Shizume, K. (1988): Study on the mechanism of abnormal growth hormone secretion in anorexia nervosa: no evidence of involvement of a low somatomedin - C level in the abnormal GH secretion. *J Endocrinol Invest*; 11(4): 297-302
- 57. Morton, R.:** Phtisiologia - or a treatise of consumption. Smith, London 1689.
- 58. Müller, E.E.;** Locatelli, V. (1992): Undernutrition and pituitary function: relevance to the pathophysiology of some neuroendocrine alterations of anorexia nervosa. *J Endocrinol*; 132: 327-329
- 59. Murata, a.;** Yasuda, T.; Niimi, H. (1992): Growth hormone binding protein in patients with anorexia nervosa determined in two assay system. *Horm Metab Res*; 24: 297-299
- 60. Newman, M.M.;** Halmi, K.A. (1988): The endocrinology of anorexia nervosa an bulimia nervosa. *End Met Clin North Am*; 17 (1): 195-212
- 61. Nielsen, Soren** (1985): Evaluation of groth in anorexia nervosa from serial measurements. *J Psychiat Res*; 19 (2/3): 227-230
- 62. Nussbaum, M.P.;** Blethen, S.; Chasalow, F.I.; Jacobson, M.S.; Shenker, I.R.; Feldman, J. (1990): Blunted groth hormone responses to clonidine in adolescent girls with early anorexia nervosa. Evidence for an early hypothalamic defect. *J Adolesc Health Care*; 11: 145-148
- 63. Nussbaum, Michael;** Baird, Dorothy; Sonnenblick, Martha; Cowen, Kay; Shenker, Ronald (1985): Short stature in anorexia nervosa patients. *J Adolesc Health Care*; 6: 453-455

- 64. Pugliese, M.T.; Lifshitz, F.; Grad, G.; Fort, P.; Marks - Katz, M. (1983):** Fear of obesity - a cause of short stature and delayed puberty. *New England J Medicine*; 309 (9): 513-518
- 65. Rappaport, R.; Prevot, C.; Czernichow, P. (1980):** Somatomedin activity and growth hormone secretion. I. Changes related to body weight in anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand*; 69: 37-41
- 66. Rathner, G. (1985):** Charakteristika der Anorexia nervosa mit frühem Krankheitsbeginn. *Psychother Med Psychol*; 35: 78-85
- 67. Remschmidt, H.; Herpertz - Dahlmann, Beate (1988):** Anorexia nervosa im Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd*; 136: 718 - 723
- 68. Remschmidt, H.; Wienand, F.; Wewetzer, C. (1988):** Der Langzeitverlauf der Anorexia nervosa. *Monatsschr Kinderheilkd*; 136: 726-731
- 69. Rigotti, N.A.; Nussbaum, S.R.; Herzog, D.B.; Neer, R.M. (1984):** Osteoporosis in women with Anorexia nervosa. *N Engl J Med*; 311: 1601-1606
- 70. Rigotti, N.A.; Skates, S.J.; Nussbaum, S.R.; Herzog, D.B.; Neer, R.M. (1991):** The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA*; 265: 133-1138
- 71. Rolla, M.; Andreoni, A.; Belliti, D.; Cristofani, R.; Ferdeghini, M.; Müller, E.E. (1991):** Blockade of cholinergic muscarinic receptors by pirenzepine and GHRH - induced GH secretion in the acute and recovery phase of anorexia nervosa and atypical eating disorders. *Biol Psychiatry*; 29: 1079-1091
- 72. de Rosa, G.; Corsello, S.M.; de Rosa, E.; della Casa, S. et al (1983):** Endocrine study of anorexia nervosa. *Exp Clin Endocrinol*; 86 (2): 160-172
- 73. Russell, Gerald F. M.: Delayed puberty due to anorexia nervosa of early onset.** In Alan R. Liss: *Anorexia nervosa: Recent developments in research*. 1983 New York, 331-342
- 74. Sherman, D.M.; Halmi, K.A. (1977):** Effect of nutritional rehabilitation on hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa. In Vigirsky, R.A. (ed): *Anorexia nervosa*. Raven Press, New York, p.211
- 75. Smith, S.R.; Bledsoe, T.; Chetri, M.K. (1975):** Cortisol metabolism and the pituitary adrenal axis in adults with protein calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Met*; 49: 43-52
- 76. Steinhausen, Hans - Christian (1979):** Anorexia nervosa - ein aktueller Literaturübersicht. Teil 1: Diagnostische Aspekte. *Z Kinder -Jugendpsychiat*; 7: 149-160
- 77. Steinhausen, Hans - Christian (1979):** Anorexia nervosa - ein aktueller Literaturübersicht. Teil 2: Therapie und Verlauf. *Z. Kinder - Jugendpsychiat*; 7: 249 - 271
- 78. Tamai, H.; Komaki, G.; Matsubashi, S.; Kobayashi, N. et al (1990):** Effect of cholinergic muscarinic blockade on GHRH induced Gh secretion in anorexia nervosa. *J Clin End Met*; 70 (3): 738-741
- 79. Tanaka, T.; Maesaka, H.; Suwa, S. (1985):** Changes in somatomedin activity in anorexia nervosa. *Endocrinol Japon*; 32(6): 891-897
- 80. Tannenbaum, G.S. (1991):** Review paper: Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Acta Paed Scand (Suppl.)*; 372: 5-16

- 81. Tanner**, J.M.; Whitehouse, R.H. (1979): Longitudinal standards for Height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child*; 51: 170-184
- 82. Toifel**, K.; Waldhauser, F.; Lischka, A.; Frisch, H. (1988): anorexia nervosa bei männlichen Jugendlichen. Teil II: Psychoneuroendokrinologische Befunde. *Klin Pädiatr*; 200: 316-320
- 83. Vaccarino**, F.J.; Kennedy, S.H.; Ralevski, E.; Black, R. (1994): The effects of growth hormone-releasing factor on food consumption in anorexia nervosa patients and normals. *Biol Psychiatry*; 35: 446-451
- 84. Vigersky**, R.A.; Andersen, A.E.; Thompson, R.H.; Loriaux, D.L. (1977) Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhoe associated with simple weight loss. *New Engl J Med* 297: 1141-1145
- 85. Wells**, L.A.; Logan, K.M. (1987): Pharmacologic treatment of eating disorders: a review of selected literature and recommendations. *Psychosom*; 28: 470-479
- 86. Whitaker**, Agnes H. (1992): An epidemiological study of anorectic and bulimic symptoms in adolescent girls: implications for Pediatricians. *Pediatric annals*; 21 (11): 752-759
- 87. Williams**, Paul; King, Michael (1987): The "epidemic" of anorexia nervosa: another medical myth? *The Lancet*; 1: 205-207

Campus Charité Mitte
Promotionsausschuß
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin

den 23.6.2009

Sehr geehrte Damen und Herren,

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die von mir vorgelegte Dissertationsschrift zum Thema: "Einfluß auf das Wachstum und die Wachstumshormonsekretion bei Patienten mit Anorexia nervosa mit frühem Manifestationsalter." Von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt wurde. Weiterhin erkläre ich, dass die vorgelegte Arbeit keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben ist.

Irina v. Gwinner-Bühning