

Aus der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock  
Geschäftsführender Direktor : Prof. Dr. med. D. Haffner

**Der Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel kleinwüchsiger  
Kinder und Jugendlicher**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Ramona Dummer

aus Rostock

Rostock, Mai 2009

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0208-2

1. Gutachter: .....

2. Gutachter: .....

3. Gutachter: .....

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1	Wachstum	4
1.2	Wachstumshormon	5
1.2.1	Biochemie und Physiologie des Wachstumshormons	5
1.2.2	Wirkungen des Wachstumshormons	8
1.2.3	Wachstumshormonmangel	10
1.3	Fettstoffwechsel	14
1.4	Stabile Isotope	16
1.5	Zielstellung	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1	Probanden	20
2.2	Methoden	24
2.2.1	Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht	24
2.2.2	Bestimmung von Standard Deviation Score und Body-Mass-Index	24
2.2.3	Fette im Serum	25
2.2.4	<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Atemgastest	25
2.2.4.1	Prinzip	25
2.2.4.2	Probenanalyse	27
2.2.4.3	Berechnungen	29
2.3	Ernährung	30
2.4	Wachstumshormon	32
2.5	Versuchsablauf	32
2.6	Statistik	33

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Körpergröße, Standard Deviation Score, Körpergewicht und Body-Mass-Index	34
3.1.1	Körpergröße	34
3.1.2	Standard Deviation Score	35
3.1.3	Körpergewicht	35
3.1.4	Body-Mass-Index	36
3.2	Fette im Serum	37
3.3	<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Atemgastest	38
3.3.1	<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Häufigkeit	38
3.3.2	Kumulative prozentuale <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Exhalation	39
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>41</b>
4.1	Körpergröße, Standard Deviation Score, Körpergewicht und Body-Mass-Index	41
4.2	Fettstoffwechsel	46
4.2.1	Fette im Serum	46
4.2.2	<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> -Atemgastest	48
4.3	Fazit	53
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Thesen</b>	<b>67</b>
	Abbildungsverzeichnis	69
	Tabellenverzeichnis	70
	Anhang	71
	Selbstständigkeitserklärung	80
	Lebenslauf	81
	Danksagung	82

# 1 Einleitung

## 1.1 Wachstum

Wachstum ist eine der wichtigsten Eigenschaften eines lebenden Organismus (1) und somit eine treibende Kraft des Lebens.

Vor allem in der Medizin werden seit Beginn der Forschungen die Wachstumsmechanismen untersucht, wobei es mehrere Faktoren gibt, welche das Wachstum im Organismus beeinflussen, wie das natürliche und soziokulturelle Umfeld, Ernährung, Gesundheit sowie psychische, genetische, neuronale und hormonelle Faktoren (2).

In der vorliegenden Studie sollen besonders die hormonellen Faktoren untersucht werden.

Vor allem durch die psychischen und sozialen Folgen von Kleinwuchs, welche oftmals, auch heute noch, in psychischem Stress, dissozialem Verhalten und geringem Selbstwertgefühl resultieren (3-4), erhielt die Wachstumshormonforschung in den letzten Jahren einen großen Aufschwung.

Das erste Mal wurden kleinwüchsige Patienten in der Literatur von Gilford 1903 beschrieben (5). Erst 1916 konnte diese Symptomatik mit einem Defekt der Hypophyse in Zusammenhang gebracht werden (6). Das Wachstumshormon selbst wurde 1921 durch Long und Evans entdeckt (7). Über die genaue Wirkweise war man sich lange nicht einig, obwohl Jores 1937 eine Wirkung beschrieb, welche komplex die Stoffwechselfvorgänge und nicht allein das Wachstum beeinflusst (8).

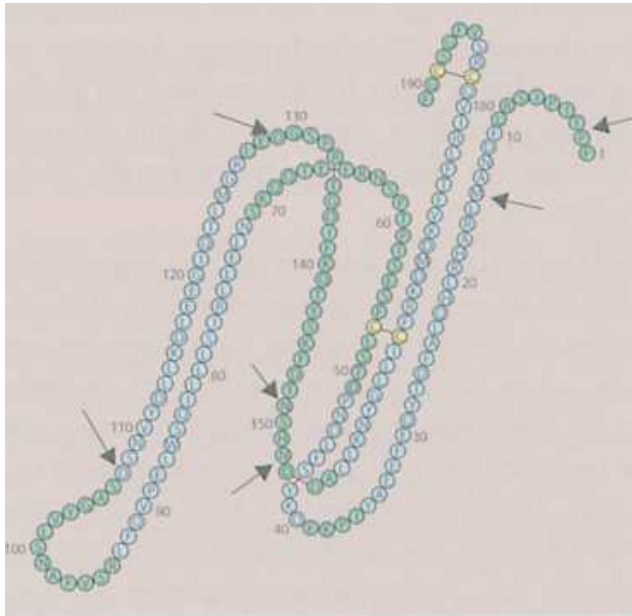
Eine Therapie mit Wachstumshormon konnte erstmals 1958 erfolgreich an einem minderwüchsigen Kind durchgeführt werden (9). Damals wurde für diese Therapie ein Extrakt aus der Hypophyse von Kadavern verwendet, welche große Risiken in der Übertragung von Infektionen mit sich führte (10).

Heute wird für die Therapie rekombinantes Wachstumshormon unter anderem aus *E. coli* auf der Grundlage der gentechnischen Proteinherstellung verwendet (11), was zeigt, dass die Erforschung des Wachstumshormons gerade in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht hat. Dennoch sind viele Fragen offen.

## 1.2 Wachstumshormon

### 1.2.1 Biochemie und Physiologie des Wachstumshormons

Das humane Wachstumshormon (hGH) ist ein Peptidhormon, bestehend aus 191 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 22.125 Dalton, welches in der Hypophyse gebildet wird (Abbildung 1) (11).



**Abbildung 1** : Molekularstruktur des Wachstumshormons (nach 11)

Bis heute sind beim Menschen zwei Wachstumshormongene auf dem langen Arm des Chromosoms 17 nachgewiesen. hGH-N wird in der Hypophyse exprimiert, während das hGH-V-Genprodukt in der Plazenta exprimiert wird (11). Beide kodieren Prohormone, die durch Proteolyse in die aktive Form umgewandelt werden (2).

Die Freisetzung des menschlichen Wachstumshormons erfolgt zum einen pulsatil im Intervall von 200 Minuten und zum anderen periodisch. Dabei ist hervorzuheben, dass bei Kindern vor der Pubertät nur sehr wenige Stöße der Freisetzung erfolgen. Ihre Anzahl steigt während der Pubertät stark an. Im Alter ist eine deutliche Abnahme zu verzeichnen. Die Freisetzung ist zudem abhängig von körperlicher Belastung, Stress und Nahrungsaufnahme. Außerdem besteht ein enger Zusammenhang zwischen Sekretion und Tiefschlafphasen. (2, 11-14)

Die Plasmakonzentration des Wachstumshormons setzt sich aus der 22-K-Form und aus der weniger bioaktiven 20-K-Form zusammen, welche 10% der Gesamtkonzentration ausmacht.

Die Halbwertszeit des Hormons beträgt 20-50 Minuten. Der Transport erfolgt vor allem ungebunden, sowie an das Growth Hormone Bindungsprotein (GH-BP) gebunden. So kann eine kurzzeitige intravaskuläre Speicherung des Hormons zum Ausgleich der pulsatilen Sekretion erfolgen (11).

Die Regulation der GH-Sekretion ist sehr komplex und kann trotzdem innerhalb weniger Minuten eine Änderung des Plasmaspiegels um den Faktor 10 bewirken. Die Sekretion wird vor allem durch hypothalamische Einflüsse gesteuert (12,15-16).

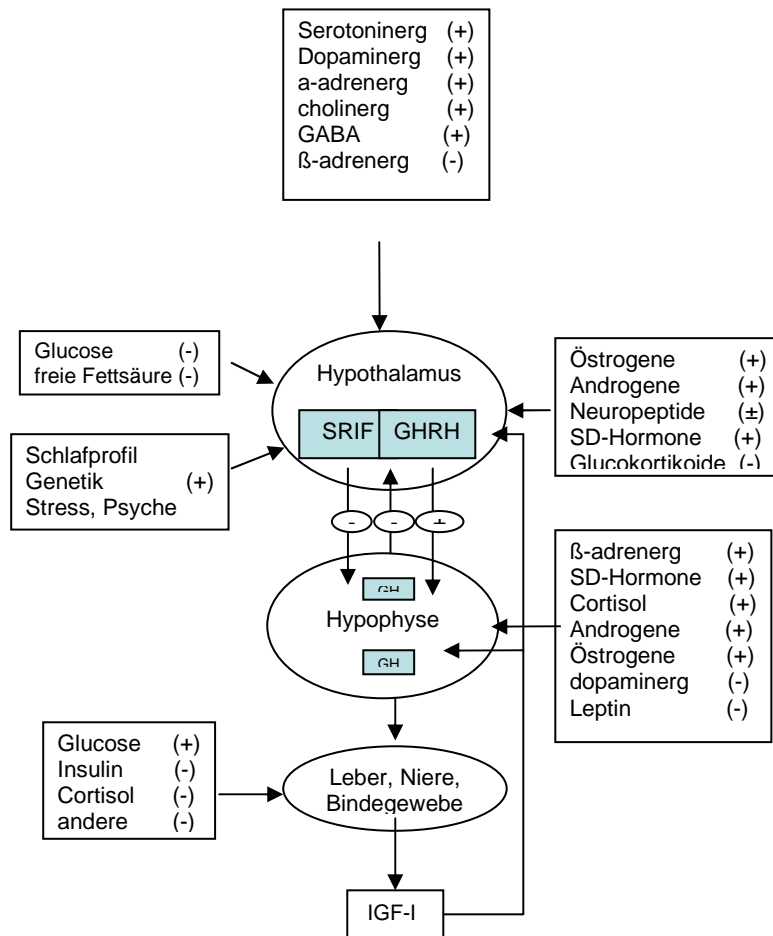
Das Growth Hormone Releasinghormone (GHRH), welches die Proliferation somatotropher Zellen durch vermehrte Transkription des GH-Gens fördert, stimuliert die pulsatile Ausschüttung des Wachstumshormons. Dabei kann GHRH seine Wirkung nur entfalten, wenn es an G-Protein-gekoppelte GHRH-Rezeptoren bindet, welche durch hypophysäre Transkriptionsfaktoren vermehrt exprimiert werden. Der GHRH-Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und wirkt über eine Aktivierung der Adenylatzyklase. Dadurch werden vielfältige metabolische Wege aktiviert.

Die GH-Sekretion wird vor allem durch Somatostatin inhibiert, wobei sowohl die spontane als auch die GHRH-vermittelte GH-Sekretion gehemmt werden, was indirekt und direkt durch axonale Kontakte vermittelt wird. Somatostatin wird nicht nur im zentralen, sondern auch im peripheren Nervensystem, den Inselzellen des Pankreas und in anderen Zellen des Gastrointestinaltraktes gebildet.

GHRH und Somatostatin selbst werden durch eine Vielzahl neuronaler und hormoneller Faktoren beeinflusst. Eine entscheidende Rolle scheinen dabei die Neurotransmitter zu spielen. Der genaue Einfluss von cholinergen, adrenergen und dopaminergen Neurotransmittersystemen konnte noch nicht geklärt werden.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass Schilddrüsenhormone sowohl die Synthese als auch die Sekretion von GH stimulieren. Die gonadalen Steroide beeinflussen ebenfalls die Sekretion des Wachstumshormons. Dadurch werden die geschlechtsspezifischen Unterschiede erklärt. (2, 11-13)

Ein stark vereinfachtes Schema des Wachstumshormon-Regelkreises ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2:** Regulation der Wachstumshormonsekretion (nach 2)



## 1.2.2 Wirkungen des Wachstumshormons

Das Wachstumshormon entfaltet seine metabolischen Wirkungen primär und sekundär (2, 11, 17).

Die primäre Wirkung wird durch Bindung an den GH-Rezeptor an der Zellmembran, welcher ein Glykoprotein aus 620 Aminosäuren ist, vermittelt. Der Rezeptor gehört zur Klasse der Transmembranrezeptoren. Nachdem ein Wachstumshormonmolekül an 2 GH-Rezeptoren gebunden hat, beginnt eine Kaskade von Phosphorylierungen des GH-Rezeptors und vieler zellulärer Proteine, wodurch Signal-übertragende Proteine aktiviert werden. Der wichtigste Weg ist hierbei die Aktivierung der Janus-ähnlichen Tyrosinkinase (JAK2) und der nachfolgenden Transkriptionsfaktoren (*signal transducers and activators of transcription* STAT). GH-Rezeptoren finden sich beispielsweise an Hepatozyten, Adipozyten sowie an Muskelzellen.

Die sekundäre Wirkung des Wachstumshormons entsteht durch die Stimulation der Synthese und Freisetzung von Insulin-like-Growth-Faktoren (IGFs) sowie deren Bindungsproteinen (IGF-BP).

Die IGFs kommen nur in sehr geringer Konzentration frei im Blut vor. Sie werden an die IGF-BP gebunden, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeit führt. Bis heute hat man 6 Subklassen der IGF-BP und sogenannte IGF-BP-like-Proteine nachweisen können. Die größte Bedeutung hat dabei das IGF-BP 3.

IGF sind Polypeptide, deren Molekularstruktur zu 40% mit der des Proinsulins übereinstimmt. Man unterscheidet das IGF-II mit 67 Aminosäuren, welches auf dem Chromosom 11 kodiert wird, vom IGF-I, welches aus 70 Aminosäuren, die durch 3 Disulfidbrücken verbunden sind, besteht, und dessen Gen sich auf dem Chromosom 12 befindet. Während IGF-II als fetaler Wachstumsfaktor bei Mäusen und Ratten gilt, ist seine Bedeutung beim Menschen noch nicht vollständig geklärt. Es wird unabhängig vom hGH gebildet. Das IGF-I hingegen ist beim Menschen von großer Bedeutung. Es wird vor allem in Leber und Niere gebildet und wirkt einerseits mitogen, pleiotypisch und andererseits antiapoptisch.

Als metabolische Wirkungen durch IGFs sind die Stimulation des Kohlenhydratstoffwechsels, die Stimulation der Protein-, DNA- und RNA-Synthese, die Erhöhung von Kreatininclearance und des renalen Blutflusses, sowie der Erythropoese beobachtet worden. Außerdem hemmen die IGFs die Bildung und Sekretion des Wachstumshormons und stimulieren die Bildung von Somatostatin.

Somit lassen sich die wichtigsten Wirkungen des Wachstumshormons wie folgt zusammenfassen (11,18):

- Stimulation der Lipolyse, Ketogenese und Synthese von freien Fettsäuren,
- Stimulierung von Glukogenese und Induktion von Insulinresistenz,
- Stimulierung der Proteinsynthese,
- Förderung des longitudinalen Knochenwachstums,
- Reduktion der Körperfettmasse,
- Zunahme von Skelettmuskelfasern und Muskelkraft,
- Inhibition der Apoptose.

Wie die Aufzählung zeigt, wirkt das Wachstumshormon nicht nur positiv auf den Gesamtorganismus. So nehmen GH und IGF auch Einfluss auf die Entwicklung von Tumorerkrankungen, Herz-Kreislaufferkrankungen und diabetischen Krankheitsbildern (14,19,20).

### 1.2.3 Wachstumshormonmangel

Kleinwuchs ist definiert als eine Körperhöhe unterhalb der 3. Perzentile der Vergleichsgruppe (nach Alter und Geschlecht) (21).

Die Ursachen für Kleinwuchs sind vielseitig. Eine Ursache für Kleinwuchs ist der Wachstumshormonmangel. Dieser tritt im Kindesalter mit einer Häufigkeit von 1:40.000 bis 1:10.000 auf. Seltene primäre Ursachen eines GH-Mangels sind beispielsweise genetische Defekte oder Fehlbildungen. Als sekundäre Ursachen können Geburtstraumen, Hypoxie oder Meningitis einem Wachstumshormonmangel zugrunde liegen (11,21).

Ein Wachstumshormonmangel kann isoliert vorkommen und auch mit einem Ausfall weiterer Hormone einhergehen. Ein isolierter Wachstumshormonmangel besteht bei hypothalamischen Schäden, bei einer neurosekretorischen Dysfunktion und bei einer Schädigung der GH-IGF-I-Achse (22,23).

Frühzeichen eines Wachstumshormonmangels bei Neugeborenen können Apnoe, Hydrozephalus, Ikterus neonatorum und Hypoglykämie sein.

Mildere Formen äußern sich zwischen dem 2. bis 3. Lebensjahr klinisch durch progressiv von der Norm abweichende Wachstumskurven. Zum Vergleich der Wachstumsentwicklung der Kinder werden Perzentilenkurven verwendet.

Das klinische Bild dieser Kinder zeigt außer einem geringen Längenwachstum eine Körperdysproportion mit erhöhter Sitzhöhe. Es besteht eine Akromikrie. Das Gesicht der Kinder wird als so genanntes Puppengesicht bezeichnet, da es eine reduzierte Gesichtslänge im Vergleich zu der –breite zeigt. Die Nase ist schmal, die Augen sind vorgewölbt, Unterkiefer und Kinn sind unterentwickelt. Sichtbar ist außerdem eine vermehrte Fettbildung im Abdomenbereich. Die Muskulatur ist häufig unterentwickelt, einhergehend mit motorischen Störungen.

Die leitliniengerechte Diagnostik eines Wachstumshormonmangels erfolgt nach einem Stufenschema.

Dabei dienen der Diagnosefindung sowohl das klinische Bild als auch biochemische Tests.

Entscheidend ist die Körpergröße der Kinder. Untersucht werden Kinder, wenn folgende Kriterien vorliegen: Körpergröße kleiner als 3 Standardabweichungen von der altersentsprechenden Norm, Körpergröße mehr als 1,5 Standardabweichungen unterhalb der mittleren Elterngröße und Wachstumsgeschwindigkeit kleiner als 2 Standardabweichungen pro Jahr. Mangelernährung, chronische Erkrankungen, ein Ullrich-Turner-Syndrom und andere Grunderkrankungen müssen ausgeschlossen werden (24).

Als bildgebende Verfahren sind eine Röntgenaufnahme der linken Hand, zur Beurteilung des Knochenalters, welches bei einem Wachstumshormonmangel weniger als 75% des chronologischen Alters beträgt, sowie eine Bildgebung des Kopfes, um Tumoren als Ursache auszuschließen, durchzuführen.

Zur essentiellen Labordiagnostik gehört neben der Basisdiagnostik auch die Bestimmung von IGF-I und IGF-BP3. Erniedrigte Serumkonzentrationen können auf eine erniedrigte Wachstumshormonausschüttung hinweisen. Jedoch schließen normale Konzentrationen einen Mangel nicht aus. Die Bestimmung des Wachstumshormons im Serum hat für die Diagnosestellung aufgrund der starken pulsatischen Variation keine klinische Bedeutung (25-27).

Wichtig und unerlässlich zur Diagnosestellung sind verschiedene Stimulationstests. Diese zeigen vor allem bei Kindern, aufgrund der vermehrten Bildung des Wachstumshormons und der hypophysären Speicherung, eine höhere Antwort als bei Erwachsenen und sind somit im Kindesalter sehr aussagekräftig (28-30).

Nach den herrschenden Kriterien wird die Diagnose gesichert, wenn in 2 Stimulationstests ein Maximum von einem Grenzwert von 10 ng/ml nicht überschritten wird. Werte unter 5 ng/ml zeigen einen schweren GH-Mangel an. Wenn durch weitere Befunde und unter Berücksichtigung des klinischen Bildes ein Wachstumshormonmangel sehr wahrscheinlich ist, genügt ein pathologischer Stimulationstest. Da es auch eine basale GH-Sekretion gibt, sind die Grenzwerte (cut off) eines Stimulationstests nur Richtgrößen und müssen im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden (24).

GH-Stimulationstests sollen nach nächtlichem Fasten am Morgen nüchtern unter strenger klinischer Aufsicht durchgeführt werden. Im klinischen Alltag haben sich die im Folgenden beschriebenen Tests durchgesetzt.

Der wichtigste Stimulationstest ist derzeit der Insulin-Hypoglykämie-Test. Hiermit kann die Stimulierbarkeit von Hypothalamus, Hypophyse, Nebennierenrinde und somatotroper Achse gleichzeitig getestet werden, da eine Hypoglykämie den stärksten Reiz für die Sekretion von GH und ACTH (adrenocorticotropes Hormon) darstellt.

Der Patient erhält morgens nüchtern 0,1 International Units (IU) Normalinsulin pro kg Körpergewicht (bei Kindern 0,05-0,1 IU/kg KG). Danach wird der Serumwachstumshormonspiegel in festgelegten Zeitabständen bestimmt. Ein Wachstumshormonmangel liegt vor, wenn bei dieser künstlich erzeugten Hypoglykämie der Wachstumshormonspiegel nicht um mindestens 10 ng/ml ansteigt. Dieser Test kann sehr ausgeprägte, durch die Hypoglykämie hervorgerufene, Nebenwirkungen zeigen. Kontraindikationen bestehen bei Epilepsie, Diabetes und kardialen Vorerkrankungen.

Ein weiterer Test zur Diagnostik eines Wachstumshormonsmangels ist der Clonidin+ GHRH-Test. Dabei werden dem Patienten 300 µg Clonidin oral verabreicht. Es erfolgen die Blutentnahmen zur Bestimmung des GH-Spiegels. Nach 60 Minuten werden 1 µg/kg KG GHRH intravenös appliziert. Ein pathologischer Befund liegt bei einem fehlenden Anstieg der Serumkonzentration von GH vor. Die beschriebenen Nebenwirkungen zeigen sich durch Benommenheit und Trockenheit der Schleimhäute.

Weitere Tests sind der Arginin-, der Clonidin- und der L-Dopa-Test. Diese Untersuchungen ähneln im Ablauf den oben beschriebenen Stimulationstests.

Der GHRH- Stimulationstest ermöglicht eine Unterscheidung zwischen einem hypophysärem und einem hypothalamischen GH-Mangel. Er wird jedoch nicht standardmäßig zur Diagnosesicherung eingesetzt (2,11).

Zu den Zielen eines therapeutischen Einsatzes von Wachstumshormonen gehören die schnelle Normalisierung der Körpergröße, eine zeitgerechte Pubertätsentwicklung und eine Normalisierung der Körperstrukturen und -funktionen. Die empfohlene Dosis liegt bei 0,15 mg/kg/Woche. Eine Dosisanpassung sollte unter Berücksichtigung der Wachstumsrate erfolgen. Dadurch soll die normale Körpergröße vor der Pubertät erreicht werden. Weitere Wirkungen, die durch eine solche Therapie entstehen und auch gewünscht werden, wie zum Beispiel die Abnahme der Körperfettmasse, konnten trotz zahlreicher Studien mit unterschiedlicher Methodik noch nicht vollständig gesichert werden.

In verschiedenen Studien werden immer wieder Fragen zu Beginn und Dauer einer Wachstumshormontherapie diskutiert (31-34). Auch hier gibt es keine einheitlichen Ergebnisse.

### 1.3 Fettstoffwechsel

Der Fettstoffwechsel ist ein komplexer Mechanismus, welcher auf vielfältige Weise reguliert wird, was nicht zuletzt durch die Vielfältigkeit und Komplexität der Lipide zu erklären ist.

Im menschlichen Organismus haben die mit Alkoholen veresterten Fettsäurereste den größten Anteil an den Gesamtlipiden, wobei die Triglyceride mengenmäßig am meisten vertreten sind. Sie stellen den größten Energiespeicher dar.

Die Triglyceride werden im menschlichen Organismus im Fettgewebe gespeichert und dienen durch eine Halbwertszeit im Blut von wenigen Minuten vielen Organen als Energiequelle (35).

Die humanen Triglyceride werden durch spezielle Lipasen zu Fettsäuren und Glycerin gespalten (Lipolyse). Von den entstandenen geradzahligen Fettsäuren werden Teile mit je zwei C-Atomen abgespalten. Es entstehen mehrere Moleküle Acetyl-CoA. Dieser Prozess, die  $\beta$ -Oxidation, findet in der mitochondrialen Matrix statt.

Acetyl-CoA wird dann in den Citratzyklus, welcher nach seinem Entdecker auch Krebszyklus genannt wird, eingespeist. Dabei wird es zu Oxalacetat und Citrat kondensiert. Citrat wird decarboxyliert und oxidiert. Die Produkte dieses Stoffwechselschrittes werden durch die Atmungskette reoxidiert. Beim Abbau eines Moleküls Acetat werden zwei Moleküle  $\text{CO}_2$  produziert, welche ausgeatmet werden.

Des Weiteren entstehen bei diesen Stoffwechselwegen wasserstoffübertragende Coenzyme, welche zu Adenosintriphosphat (ATP) umgesetzt werden. ATP wiederum wird als Energielieferant bei vielen weiteren Stoffwechelvorgängen benötigt.

Dieser Prozess findet in den Mitochondrien statt und steht somit in Beziehung zu allen anderen Stoffwechselprozessen und wird von ihnen reguliert.

Acetyl-CoA ist gleichzeitig Substrat für die Fettsäurebiosynthese. Ab- und Aufbau von Fettsäuren wird durch Substratmangel und Substratüberschuss reguliert. Überschüssige Fette werden im Fettgewebe gespeichert, von wo aus sie wieder mobilisiert und in den Stoffwechselkreislauf eingespeist werden können (35-39).

Im Blut werden Lipide in Form von Proteinkomplexen, so genannten Lipoproteinen, transportiert.

Chylomikronen und Very-low-density-Lipoproteine (VLDL) sind triglyceridreiche Lipoproteine und transportieren die Triglyceride, die aus der Nahrung aufgenommen werden (Chylomikronen) und die, die in der Leber gebildet werden (VLDL). Aus VLDL entstehen am Kapillarendothel Intermediate-density-Lipoproteine (IDL). Diese werden in der Leber zu Low-density-Lipoproteinen (LDL) abgebaut. LDL enthalten am meisten Cholesterin. Es wird in die extrahepatischen Organe transportiert und dort als Membranbaustein verwendet oder gespeichert. Die High-density-Lipoproteine (HDL) unterscheiden sich im Gehalt an Cholesterinen und Triglyceriden. HDL transportieren das extrahepatische Cholesterin zur Leber, wo es abgebaut und anschließend ausgeschieden wird (36,37).

Im Folgenden soll ein kurzer Einblick in die hormonellen Regulationsmechanismen des Fettstoffwechsels gegeben werden (36-38).

Insulin führt zur Füllung der Triglyceridspeicher im Wesentlichen durch die Hemmung der Mobilisation freier Fettsäuren, die Stimulierung der Fettsäure- und der Triglyceridsynthese und der Erhöhung der Aktivität der Lipoproteinlipasen, wodurch vermehrt Triglyceride in die Speicher aufgenommen werden.

Glukagon wirkt dem Insulin entgegengesetzt und mobilisiert freie Fettsäuren.

Die in den Nebennieren gebildeten Glukokortikoide sowie das Adrenalin verstärken die Mobilisation von Fettsäuren.

Auch die Schilddrüsenhormone beeinflussen den Fettstoffwechsel. Durch sie wird der Fettsäureabbau beschleunigt.

Viele Arbeitsgruppen untersuchten den Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel. Jedoch konnten die bisher auf diesem Gebiet durchgeführten Studien keine einheitlichen Aussagen über den Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel treffen.



## 1.4 Stabile Isotope

In den letzten Jahren hat die Anwendung von stabilen Isotopen in der Stoffwechselforschung eine große Entwicklung genommen.

Isotope sind Atome des gleichen chemischen Elements mit gleicher Kernladungszahl, aber einer unterschiedlichen Anzahl von Neutronen. Daraus resultieren Unterschiede in der Massenzahl, dem Kernvolumen und einigen physikalischen Eigenschaften, wie Kernmagnetismus und Kernsymmetrie. Die chemischen Gemeinsamkeiten der Isotope ermöglichen ihren Einsatz in der Stoffwechselforschung (39-41).

Stabile Isotope sind die Isotope eines chemischen Elements, die dauerhaft stabil sind, also nicht radioaktiv zerfallen. Nur wenige chemische Elemente sind reine Isotope. Bis jetzt konnte man 280 stabile Isotope, welche ein relativ hohes natürliches Vorkommen haben, isolieren.

Durch die Entwicklung hochempfindlicher Messmethoden werden für die Applikation bei Mensch und Tier nur noch geringe Mengen der stabilen Isotope benötigt, so dass die Kosten und potentielle Nebenwirkungen gering sind. Das führte in der Vergangenheit zur Anwendung der stabilen Isotope bei der Bestimmung des Gesamtkörperprotein-Turnover, der Quantifizierung von Stoffwechselfvorgängen und der Bestimmung von markierten Stoffwechsel-Endprodukten.

Mit den stabilen Isotopen werden sogenannte Tracersubstanzen synthetisiert, die den Probanden zur Untersuchung von unterschiedlichen Stoffwechselfvorgängen appliziert werden können. Nach Verstoffwechselfung des Tracers kann dann in den unterschiedlichen Körperkompartimenten wie Harn, Blut, Stuhl und Ausatemluft, das stabile Isotop mittels Massen- oder Infrarotspektrometrie nachgewiesen werden.

Die markierten Substrate werden wie die nicht markierten identisch metabolisiert. Das natürliche metabolische Gleichgewicht wird nicht gestört.

In vielen Stoffwechselstudien, zum Beispiel zur Untersuchung von Substrat-Turnover, werden häufig  $^{15}\text{N}$ - und  $^{13}\text{C}$ -markierte Tracersubstanzen benutzt.

Dabei haben die  $^{13}\text{C}$ -Atemtests eine große Bedeutung erreicht.

$^{13}\text{C}$  kommt in pflanzlichen Nahrungsmitteln wie  $\text{C}_3$ -Pflanzen (Kartoffeln, Weizenmehl, Sojabohnenöl) und in geringeren Mengen in  $\text{C}_4$ -Pflanzen (Maiszucker, Rohrzucker) vor, so dass die Ausatemluft der Menschen eine natürliche  $^{13}\text{C}$ -Konzentration aufweist. Außerdem wurde nachgewiesen, dass durch körperliche Betätigung vermehrt  $^{13}\text{C}$  freigesetzt wird.

Dieses muss bei der Durchführung der Atemtests, insbesondere bei der zu applizierenden Tracermenge, berücksichtigt werden (40).

Die  $^{13}\text{C}$ -Atemtests, welche Anwendung im klinischen Alltag finden, sind in Tabelle 1 dargestellt (39,40,42,44).

Organsystem	Substrat	Klinischer Einsatz
<b>Magen/ Duodenum</b>	$^{13}\text{C}$ -Azetat	Magenentleerung flüssiger Bestandteile
	$^{13}\text{C}$ -Glycin	Magenentleerung, Aminosäurestoffwechsel
	$^{13}\text{C}$ -Harnstoff	<i>Helicobacter pylori</i> -Nachweis
<b>Exokrine Funktion/Pankreas</b>	[1- $^{13}\text{C}$ ]-Palmitinsäure	Fettstoffsäure-Oxidation, Carnitin-Stoffwechsel
	$^{13}\text{C}$ -Triglyceride	Fettstoffwechsel, exokrine Pankreasinsuffizienz
	[1- $^{13}\text{C}$ ]-Triolein	Lipaseaktivität (Mukoviszidose, M. Crohn)
	[1- $^{13}\text{C}$ ]-Tripalmitin	Lipaseaktivität
<b>Leber</b>	$^{13}\text{C}$ -Aminopyrin	Lebererkrankungen mit Inaktivierung der P450-Enzyme
	$^{13}\text{C}$ -Coffein	Cytochrom-P450-Aktivität
	$^{13}\text{C}$ -Galaktose	Leberzirrhose, angeborene Galaktosämien
	L-[U- $^{13}\text{C}$ ]-Glukose	Glukose-Resorption und Verwertung
	$^{13}\text{C}$ -Phenylalanin	Bewertung der Leberfunktion
<b>Colon</b>	$^{13}\text{C}$ -Fruktose	Fruktose-Malabsorption
	$^{13}\text{C}$ -Laktose	Laktoseintoleranz

**Tabelle 1:** Klinische Anwendungsgebiete der  $^{13}\text{C}$ -Atemtests

Des Weiteren wurde in den letzten Jahren die Forschung mit stabilen Isotopen vor allem in der Kinderheilkunde etabliert. Verschiedene Studien bestätigten, dass die einfache Handhabung und der vielfältige Einsatz dieser Methode vor allem in diesem Bereich große Vorteile bietet (42,43).

In einigen Studien wurde eine signifikante Veränderung des Fettstoffwechsels, welche mittels  $^{13}\text{C}$ -Atemtest untersucht wurde, ermittelt. Dabei wurden sowohl die Oxidation von Fettsäuren als auch der Apolipoprotein-Metabolismus erforscht (45-48).

Im Forschungslabor der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock wird seit einigen Jahren sehr erfolgreich mit der Tracertechnik gearbeitet, so dass dort große Erfahrungen unter anderem bei dem Einsatz eines universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algen-Lipid-Gemisches zur Messung der Fettverbrennung beim Menschen vorliegen. Dabei wurden zum Beispiel der Einfluss einer Hay'schen Trennkost und von L-Carnitin auf den Fettstoffwechsel sowie die Triglyceridoxidation bei Cystischer Fibrose untersucht (49-52).

In den letzten Jahren wurde die nicht-invasive Methode der mit stabilen Isotopen markierten Tracersubstanzen in zahlreichen Studien vor allem zur Erforschung metabolischer Prozesse weiterentwickelt. Dabei wurde gezeigt, dass auch im Vergleich zu herkömmlichen diagnostischen Methoden diese Untersuchung kaum Nachteile bietet, sondern durch die leichte Anwendbarkeit und vor allem durch ihre Nichtinvasivität und Repräsentativität viele Vorteile hat.

## 1.5 Zielstellung

In der Literatur wurde gezeigt, dass der Fettstoffwechsel durch den Einsatz von stabilen Isotopen erfolgreich untersucht werden kann. Des Weiteren ist der Einsatz eines universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algen-Lipid-Gemisches und die Analyse bzw. Messung der Fettsäureoxidation mittels  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest für den Fettstoffwechsel repräsentativ. Der Einsatz dieser Methode ist somit etabliert zur Untersuchung von Fettstoffwechselprozessen.

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Fettoxidation bei kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen mit einem isolierten Wachstumshormonmangel mittels eines  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastestes nach oraler Verabreichung eines fettstoffwechselrepräsentativen universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algen-Lipid-Gemisches vor und nach 3-monatiger Wachstumshormontherapie mit Genotropin®.

Des Weiteren sollte der Einfluss der Wachstumshormontherapie auf Körpergröße, Standard Deviation Score (SDS), Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) sowie auf die Blutserumkonzentrationen von Cholesterin, Triglyceriden, HDL und LDL untersucht werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Im Rahmen der Studie zum Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel kleinwüchsiger Kinder und Jugendlicher wurden sieben männliche Probanden im Alter von 6 bis 14 Jahren mit einem isolierten Wachstumshormonmangel untersucht.

Es bestanden folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

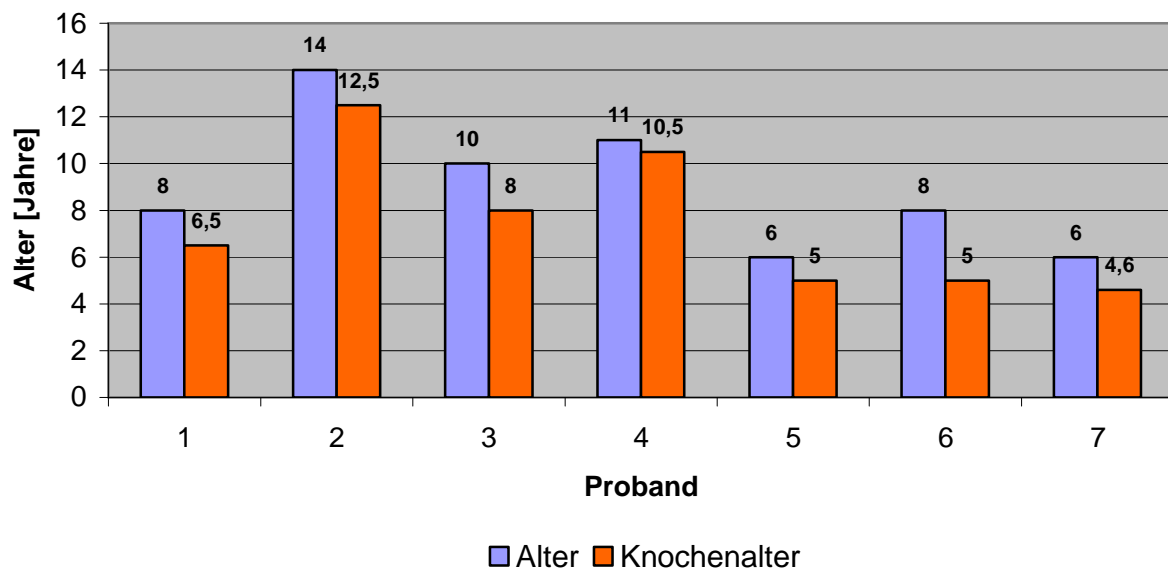
- Einschlusskriterien:
  - Alter bis 14 Jahre,
  - männliches Geschlecht,
  - Körpergröße unter der altersentsprechenden 3%-Perzentile,
  - durch 2-malige Tests gesicherter Wachstumshormonmangel,
  - Behandlung mit Wachstumshormon mindestens für die nächsten 3 Monate,
  - Einverständniserklärung der Eltern.
- Ausschlusskriterien:
  - maligne Grunderkrankungen,
  - angeborene Fehlbildungen,
  - Medikamenteneinnahme, welche den Fettstoffwechsel beeinflussen könnte.

Alle Probanden lagen vor Beginn der Studie mit ihrer Körpergröße unter der altersentsprechenden 3%-Perzentile. Die Daten der Probanden bezüglich Größe und Gewicht sind in Tabelle 2 dargestellt.

Proband	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]
1	8	109,1	17,2
2	14	142,7	33,1
3	10	121,1	24,0
4	11	132,6	26,2
5	6	101,7	14,6
6	8	118,5	22,8
7	6	106,0	15,3
Mittelwert	9	118,8	21,9

**Tabelle 2:** Darstellung von Größe und Gewicht der Probanden vor GH-Therapie

In der radiologischen Untersuchung des Knochenalters der Probanden zeigte sich, dass das Knochenalter bei allen Probanden geringer war als das tatsächliche Alter. Abbildung 3 zeigt die Unterschiede zwischen Knochenalter und Alter der Probanden.



**Abbildung 3:** Knochenalter und Alter der Probanden

Maligne Grunderkrankungen und Syndrome, welche mit einem Wachstumshormonmangel einhergehen, wurden ausgeschlossen.

Das Einverständnis der Eltern für eine Wachstumshormontherapie vorausgesetzt wurden Insulin- Hypoglykämie-, Glucagon- und Clonidintests durchgeführt. Die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 3 gezeigt.

<b>Proband</b>	<b>Insulintest [ng/ml]</b>	<b>Clonidintest [ng/ml]</b>	<b>Glucagontest [ng/ml]</b>
1	2,9	17,6	-
2	9,0	-	-
3	2,6	3,6	-
4	5,5	11,0	-
5	8,7	20,0	-
6	5,3	-	11,0
7	4,9	-	-

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Stimulationstests

Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie konnte somit die Indikation der Behandlung mit Wachstumshormon gestellt werden. Des Weiteren wurden Messungen von IGF-I und IGF-BP3 durchgeführt. Auch hier zeigen sich Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm (Tabelle 4).

<b>Proband</b>	<b>Alter</b>	<b>IGF-I [µg/l]</b>	<i>altersentsprechender Normwert IGF-I</i> <b>[µg/l]</b>	<b>IGF- BP3 [µg/l]</b>	<i>altersentsprechender Normwert IGF-BP3</i> <b>[µg/l]</b>
1	8	<25,0	50-350	2,1	1,7-6,0
2	14	145,0	220-1000	5,4	3,5-10
3	10	30,6	70-350	2,0	1,7-6,0
4	11	84,4	120-550	4,3	2,6-8,0
5	6	85,7	50-350	2,8	1,1-5,0
6	8	140,0	50-350	4,2	1,7-6,0
7	6	49,3	50-350	2,6	1,1-5,0

**Tabelle 4:** Ergebnisse der Bestimmung von IGF-I und IGF-BP3

Bei allen Probanden verlief die Phase der Schwangerschaft komplikationslos. Schwangerschaftsdauer und die Geburtsgröße, sowie das Geburtsgewicht sind in Tabelle 6 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass 2 Probanden Frühgeburten waren. Die Geburtsgröße und das Geburtsgewicht waren bei allen Probanden in der Norm. Proband 4 kam dabei als 2. Zwilling zur Welt, alle anderen Kinder waren Einzelschwangerschaften.

Proband	Schwangerschaftsdauer [SSW]	Geburtsgewicht [g]	Geburtsgröße [cm]
1	40	3200	49
2	40	3400	48
3	41	3210	49
4	33	2480	48
5	40	2625	47
6	40	3410	52
7	43	2020	43

**Tabelle 5:** Geburtsangaben der Probanden

Des Weiteren wurde vor der Therapie mit dem Wachstumshormon die Größe der Eltern bestimmt und die mittlere Elterngröße errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Die Zielgröße der Kinder ist abhängig von der mittleren Elterngröße und liegt für Jungen 6,5 cm darüber.

Probanden	Größe des Vaters [cm]	Größe der Mutter [cm]	Mittlere Elterngröße [cm]	Zielgröße der Probanden [cm]
1	164,0	153,0	158,5	165,0
2	174,0	153,0	163,5	170,0
3	178,0	165,0	171,5	177,0
4	168,0	156,0	162,0	168,5
5	171,0	160,0	165,5	173,0
6	170,0	158,0	164,0	169,5
7	178,0	167,0	172,5	177,0

**Tabelle 6:** Größe der Eltern und Zielgröße der Probanden



## 2.2 Methoden

Um den Einfluss des Wachstumshormons zu beurteilen, wurden Körpergröße und Körpergewicht der Probanden bestimmt, sowie der Standard Deviation Score (SDS) und der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Außerdem wurden die Fette im Blut untersucht.

Des Weiteren wurde zur Bestimmung der Fettoxidation der nicht-invasive  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest durchgeführt, bei welchem ein universell  $^{13}\text{C}$ -markiertes Algenlipidgemisch ([U- $^{13}\text{C}$ ] ALG) zur Anwendung kam.

### 2.2.1 Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht

Zur Untersuchung der metabolischen Wirkung des Wachstumshormons wurden bei allen Probanden vor der ersten Gabe des Wachstumshormons und nach dem Behandlungszeitraum von 3 Monaten Körpergröße und Körpergewicht bestimmt.

Beide Messungen wurden jeweils morgens nüchtern am bis auf die Unterwäsche entkleideten Probanden durchgeführt.

### 2.2.2 Bestimmung von Standard Deviation Score und Body-Mass-Index

Aus den ermittelten Körpergrößen und dem Körpergewicht wurde der BMI mittels nachfolgender Formel berechnet (53):

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße}^2 [\text{cm}^2]$$

Um die Vergleichbarkeit der Probanden trotz unterschiedlicher Alter zu erreichen, wurde mit folgender Formel der Standard Deviation Score (SDS) berechnet.

$$\text{SDS} = (\text{Körpergröße [cm]} - \text{Mittelwert der Altersgruppe [cm]}) / \text{Standardabweichung}$$

Zugrunde liegen die Mittelwerte des jeweiligen Alters in der Bevölkerung und deren Standardabweichung. Der Normbereich liegt hier zwischen -2 SDS und +2 SDS.

### **2.2.3 Fette im Serum**

Um die direkte Wirkung auf die Fette im Blut festzustellen wurden vor und nach der 3-monatigen Wachstumshormongabe im Labor der Universitätsklinik Rostock HDL, LDL, Triglyceride und Cholesterin aus einem Serumröhrchen bestimmt. Die Blutentnahmen wurden jeweils morgens nüchtern durchgeführt.

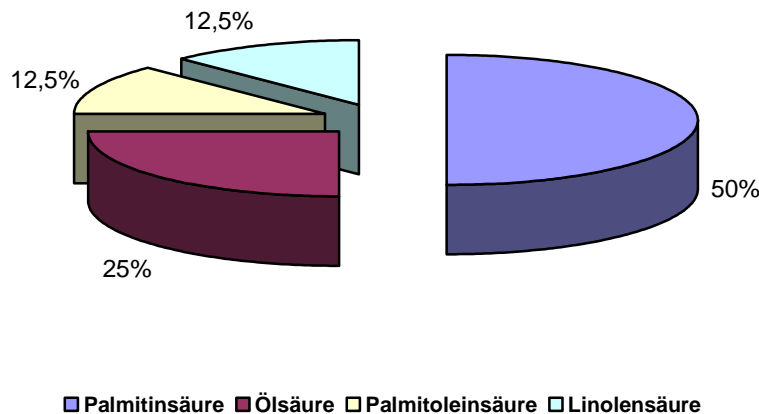
### **2.2.4 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest**

#### **2.2.4.1 Prinzip**

Der  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest mit einem universell  $^{13}\text{C}$ -markierten-Algenlipidgemisch ([U- $^{13}\text{C}$ ] ALG) ist ein etabliertes nicht-invasives, leicht handhabbares Verfahren zur Bestimmung der Fettoxidation.

Bei  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests wird den Probanden am Morgen nüchtern eine mit dem stabilen Isotop markierte berechnete Substratmenge oral appliziert. Die  $^{13}\text{C}$ -markierten funktionellen Gruppen des Substrates werden durch die Stoffwechselfvorgänge des Organismus abgespalten und als  $^{13}\text{CO}_2$  mit der Ausatemluft abgeatmet, was in den Atemgasproben mittels Massen- oder Infrarotspektrometer gemessen werden kann. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieses enzymatischen Abbaus wird durch die  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration repräsentiert (47-48).

Als Tracersubstanz wurde in der vorliegenden Studie ein universal  $^{13}\text{C}$ -markiertes Algen-Lipid-Gemisch der Firma Cambridge Isotopes Laboratories (CIL) verwendet, das aus 50% Palmitinsäure, 12,5% Palmitoleinsäure, 25% Ölsäure und aus 12,5% Linolensäure besteht (Abbildung 4), und somit in seiner Zusammensetzung dem Fettsäuremuster des menschlichen Organismus entspricht (53).



**Abbildung 4:** Prozentuale Zusammensetzung des Algen-Lipid-Gemisches

Da alle Kohlenstoffatome der Fettsäuren dieses Algen-Lipid-Gemisches mit dem stabilen Isotop  $^{13}\text{C}$  markiert sind und den Probanden eine  $^{13}\text{C}$ -Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht appliziert werden sollte, wurde unter Berücksichtigung der Anzahl der Kohlenstoffatome je Fettsäuremolekül und deren Molekulargewicht eine Tracermenge von 0,659 mg  $[\text{U-}^{13}\text{C}]$  ALG/kg Körpergewicht appliziert.

Nach der Gabe von  $[\text{U-}^{13}\text{C}]$  ALG morgens mit dem Frühstück, wird es gastrointestinal resorbiert und entsprechend den körpereigenen Fettsäuren durch die  $\beta$ -Oxidation und den Krebszyklus zu  $^{13}\text{CO}_2$  verstoffwechselt. Der in der Ausatemluft gemessene  $^{13}\text{C}$ -Anteil repräsentiert somit die Fettoxidation im Organismus (50-51,54-55).

Zur Sammlung der Atemgasproben wurden Atemgasbeutel der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH (FAN), Leipzig verwendet.

Die Probanden wurden angehalten diese mittels Mundstück zu beatmen und sie sofort danach mit einem Gummiverschluss, der die Analyse der Proben ohne Verunreinigung erlaubt, verschließen.

## 2.2.4.2 Probenanalyse

Die Messung der  $^{13}\text{C}$ -Häufigkeiten der Atemgasproben erfolgte mittels des nichtdispersiven isotopenspezifischen Infrarotspektrometers (NDRIS) FANci2 der Firma FAN, Leipzig.

Hauptanwendungsgebiet der Infrarotspektrometrie ist die qualitative Substanzanalyse, jedoch ist durch die Stärke der Infrarotabsorption als Maß für die Konzentration auch eine quantitative Aussage möglich (56).

Das Infrarotspektrometer besteht aus folgenden Bauteilen:

- Infrarotstrahlungsquelle, welche kontinuierliche elektromagnetische Strahlung in einem bestimmten Infrarot-Spektralbereich erzeugt,
- Spektralapparat, der die Wellenlänge selektiert,
- Detektor bzw. Empfänger, der das optische Signal in ein Elektrisches umwandelt,
- Optisches System, welches die Strahlung verlustfrei überträgt,
- Messwertwandler.

Die Messungen mit einem Infrarotspektrometer sind sehr genau und einfach zu handhaben.

Zum Messbeginn, wird das gesamte System mit isotopenreinem Nullgas gespült. Erst danach kann das Messgas in das Infrarotspektrometer eingeführt werden, welches dann im Messkreislauf mündet.

Der Infrarotstrahler erzeugt kontinuierliche elektromagnetische Strahlungen im Infrarotspektralbereich von 2,5 bis 8  $\mu\text{m}$  und sendet die erzeugten Strahlenbündel durch ein Blendrad wechselweise durch die vorhandenen Mess- und Vergleichskammern. Da nicht-dispersive Spektralapparate einen Spektralstrahl aus der polychromatischen Strahlung aussondern, ohne sie räumlich zu trennen, wird diese Funktion von den optischen Filtern übernommen. Somit werden zwei räumlich getrennte Strahlenbündel auf den Detektor gelenkt.

In den Detektoren des Infrarotspektrometers wird das optische Signal in ein elektrisches Signal umgewandelt. Im Fall des FANci2 wird hierzu ein Thermoelement verwendet. Dabei handelt es sich um Zweischicht-Durchstrahlkomponenten mit vorderer und hinterer Kammer, die mit der zu messenden Gaskomponente gefüllt sind. Wenn die Messkomponente in der Infrarotstrahlung vorhanden ist, wird der Strahl abgeschwächt, so dass ein Ungleichgewicht zwischen Mess- und Vergleichsstrahl entsteht, welches in einer Temperaturdifferenz und daraus resultierend einer Energiedifferenz endet.

Die Temperaturdifferenz wirkt sich als Druckschwankung in der vorderen Kammer aus, wodurch die Auslenkung der Metallmembran gegen eine feste Elektrode in eine Kapazitätsänderung umgeformt wird. Das erzeugte periodische Wechsellspannungssignal, welches zwar eine geringe Ansprechgeschwindigkeit besitzt, aber auch unabhängig von der Wellenzahl ist, wird an die computergestützte Auswertung weitergeleitet.

Einflüsse der Umgebungsluft und Temperatur werden durch ein luftdicht abgeschlossenes Gehäuse abgeschirmt (56,57).

Da in den Experimenten mit stabilen Isotopen die relativen Häufigkeiten eines seltenen Isotops nur gering von den natürlichen Häufigkeiten des zahlreicheren Isotops abweichen, wird als Endwert nicht die Isotopenhäufigkeit  $a$  in Atom%, sondern die relative Abweichung der Häufigkeit eines in der Natur vorkommenden Isotops von dem gemessenen Isotop verwendet, welche sich wie folgt berechnet (48,57).

$$\delta = [(a_{\text{Probe}} - a_{\text{Standard}}) / a_{\text{Standard}}] \times 1000\text{‰}$$

Für Kohlenstoff gilt der PDB-Standard (Kalziumkarbonat der Fossils Beleminitella der Pee Dee Formation in South Carolina) mit  $a_0 = 1,11123$  Atom% und entsprechendem  $\delta^{13}\text{C} = \pm 0,00000$ . Daraus folgt, dass die relativen Häufigkeiten nach folgender Formel berechnet werden (48).

$$a = a_0 (1 + \delta^{13}\text{C}/1000) = 1,11123 (1 + \delta^{13}\text{C}/1000)$$

### 2.2.4.3 Berechnungen

Die durch die Infrarotspektrometrie ermittelten Werte wurden mittels folgender Formeln in die  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit und die kumulative prozentuale  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation umgerechnet (40, 48-49,58).

#### D ( $^{13}\text{C}$ -Dosis)

Die  $^{13}\text{C}$ -Dosis berechnet sich aus der Anzahl der markierten C-Atome (n), der applizierten Tracermenge (I), der  $^{13}\text{C}$ -Häufigkeiten (E) und dem Molekulargewicht des verwendeten Tracers (MW).

$$D = \frac{I \times E \times n}{MW \times 100}$$

#### DOB (delta-over-base-line)

Da im menschlichen Körper  $^{13}\text{C}$ -Atome natürlich vorkommen, werden alle  $^{13}\text{CO}_2$ -Messungen auf einen Leerwert bezogen.

$$DOB = \delta_{\text{Probe}} - \delta_{\text{Leerwert}}$$

#### $\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}}$ (kumulierte relative $^{13}\text{C}$ -Häufigkeit)

Die kumulierte relative Häufigkeit des  $^{13}\text{C}$ -Isotops in den Atemgasproben wird mittels der Differenz von  $^{13}\text{C}$ -Anreicherung zum Zeitpunkt  $t_i$  des gemessenen  $\delta^{13}\text{C}_{t_i}$ - Wertes und der  $^{13}\text{C}$ -Null-Exhalation zum Zeitpunkt  $t = 0$  ( $\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i}$ ) berechnet.

$$\Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} (\Delta\delta^{13}\text{C}_{t_{i-1}} + \Delta\delta^{13}\text{C}_{t_i}) \times (t_i - t_{i-1})$$

### $^{13}\text{CO}_2\text{ER}$ ( $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsrate)

Für die Berechnung der Wiederfindungsrate wird die endogene  $\text{CO}_2$ -Produktion des Organismus ( $\text{CO}_2\text{PR}$ ) benötigt, welche mit  $300 \text{ mmol/m}^2/\text{h}$  angenommen wird. Des Weiteren setzt sich die Berechnung aus dem  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis des Standardgases, der Körperoberfläche (KO) und der  $^{13}\text{C}$ -Dosis des Tracers (D) zusammen, so dass sich folgende Formel ergibt:

$$^{13}\text{CO}_2\text{ER} = \frac{\text{CO}_2\text{PR} \times \Delta\delta^{13}\text{C}_{\text{cum}} \times (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{std}} \times \text{KO}}{D \times 10}$$

## 2.3 Ernährung

Da die Fettverbrennung von der Nahrungszufuhr abhängig ist, wurde versucht die Nahrungsaufnahme während des gesamten Versuchsablaufs weitgehend konstant zu halten. Dazu wurden die Probanden angehalten, sich während der Studie individuell aber mit konstantem Nährstoffgehalt entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zu ernähren.

Die Referenzwerte für die tägliche Nährstoffzufuhr für Jungen in den entsprechenden Altersklassen sind in Tabelle 7 dargestellt (59-60). Die Nährstoffzufuhr ist hierbei an die körperlichen Bewegungen der Kinder anzupassen.

Die Aufnahme von Fetten insgesamt sollte in jeder Alterstufe nicht mehr als 30- 35% der Energiezufuhr ausmachen. Jedoch wird auch keine geringere Zufuhr empfohlen, um die Bereitstellung des Bedarfes an Linolsäure und fettlöslichen Vitaminen zu sichern. Der Kohlenhydratanteil an der Ernährung sollte bei 49% liegen. Hierzu gehören auch die Ballaststoffe. Ihr Anteil sollte bei der Ernährung von Kindern bei 10 g je 1000 kcal liegen (61).

	Energie		Protein g pro kg/KG	essentielle Fettsäuren	Kohlenhydrate
	kcal	MJ		% der Energie	% der Energie
Jungen					
4 bis unter 7 Jahre	1500	6,4	0,9	2,5	49
7 bis unter 10 Jahre	1900	7,9	0,9	2,5	49
10 bis unter 13 Jahre	2300	9,4	0,9	2,5	49
13 bis unter 15 Jahre	2700	11,2	0,9	2,5	49

**Tabelle 7:** Referenzwerte für die tägliche Nährstoffzufuhr

Zusammen mit den Probanden und ihren Eltern wurde vor Beginn der Studie eine Ernährungstabelle eines Beispieltages erstellt, wodurch die Nährstoffzufuhr mittels Nährwerttabellen berechnet werden konnte. Diese stimmten in allen Fällen mit den Empfehlungen der DGE überein, so dass sich die Kinder für die Dauer der Studie nach diesem Beispielplan ernähren konnten. Einzelne Bausteine konnten anhand der Empfehlungen des Forschungsinstituts für Kinderernährung Dortmund (Anhang), je nach Alter, Gewicht und körperlicher Aktivität des Kindes, ausgetauscht werden.

Für die beiden Untersuchungstage, an denen der  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest durchgeführt wurde, wurde der Ernährungsplan schriftlich festgehalten, so dass sich die Probanden an diesen beiden Tagen identisch ernähren konnten.



## 2.4 Wachstumshormon

Für die Studie zum Einfluss von Wachstumshormon auf den Fettstoffwechsel wurde den Probanden während der 3-monatigen Therapiephase täglich am Abend das Wachstumshormon Somatotropin (Genotropin®, Pfizer) in einer Dosis von 0,035 mg/kg Körpergewicht subcutan appliziert.

Das Präparat der Firma Pharmacia besteht aus Wachstumshormon, Manitol, Glyzin,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und Verdünnungsstoffen.

## 2.5 Versuchsablauf

Vor Beginn der Studie wurden die kleinwüchsigen Probanden in der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock durch Clonidin- und Insulin-Hypoglykämietests auf einen Wachstumshormonmangel untersucht. Des Weiteren wurden ausführliche Aufklärungsgespräche mit Eltern und Kindern über Notwendigkeit und Handhabung der Applikation des Wachstumshormons geführt. Dann erfolgte die Einverständniserklärung der Eltern.

Nachdem sie anhand der festgelegten Kriterien in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten die Probanden die Anweisung, sich in den Tagen vor der ersten Versuchsreihe ausgewogen nach den vorgegebenen Richtlinien bei konstanter körperlicher Betätigung zu ernähren.

Am ersten Versuchstag erschienen die Probanden morgens nüchtern um 7.30 Uhr in der Ambulanz. Nachdem Größe und Gewicht bestimmt wurden, wurden zwei Atemgasleerproben genommen. Danach wurde ihnen ein nach den Ernährungsrichtlinien zusammengestelltes Frühstück gereicht, in dessen Verlauf sie die abgewogene Menge des  $[\text{U-}^{13}\text{C}]$  ALG zu sich nahmen. Von dem Zeitpunkt an wurden über einen Zeitraum von 11 Stunden im Abstand von 30 Minuten weitere Atemgasproben genommen, während die Probanden sich an diesem gesamten Versuchstag nach einem festgelegten Plan ernährten.

Die gewonnenen Atemgasproben wurden im Forschungslabor der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock mittels Infrarotspektrometer analysiert und computergestützt ausgewertet.

Darauf folgte die Therapie mit Wachstumshormon über einen Zeitraum von 3 Monaten, in denen sich die Probanden individuell, aber nach den vorgegebenen Richtlinien ernährten.

Nach dieser Periode folgte der zweite Untersuchungstag. Nachdem wiederum morgens nüchtern die Körpergröße und das Körpergewicht der Probanden festgestellt worden waren, wurde nach dem gleichen Zeitplan und unter genau der gleichen Ernährung wie am ersten Versuchstag der Atemgastest erneut durchgeführt.

## **2.6 Statistik**

Die statistische Auswertung der Datenreihen erfolgte aufgrund der geringen Probandenzahl mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes SPSS.

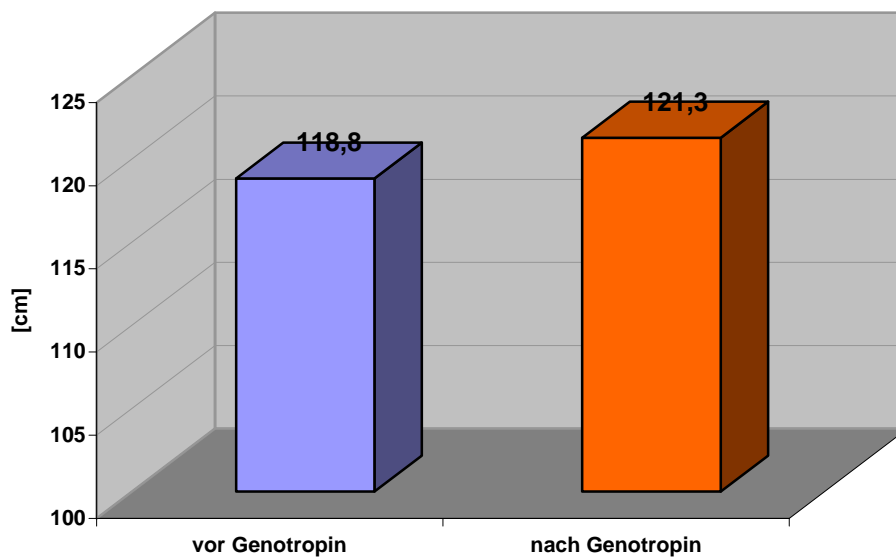
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Körpergröße, Standard Deviation Score, Körpergewicht und Body-Mass-Index

Die Veränderungen von Körpergröße, Körpergewicht, BMI und SDS der sieben Probanden vor Wachstumshormongabe und am Ende des Beobachtungszeitraumes werden nachfolgend einzeln betrachtet.

##### 3.1.1 Körpergröße

Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn und nach 3-monatiger Wachstumshormongabe bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

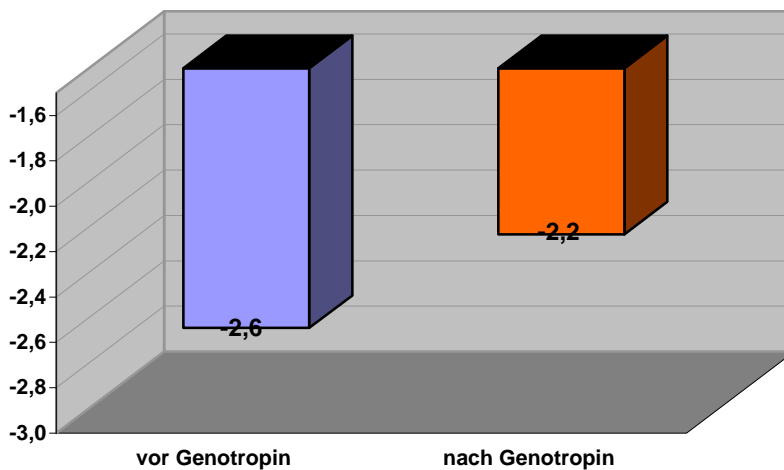


**Abbildung 5:** Mittlere Körpergröße der Probanden

Zu Beginn der Versuchsreihe wurde eine mittlere Körpergröße von 118,8 cm (SD: 14,8) gemessen, welche am Ende der Studie signifikant ( $p=0,018$ ) auf 121,3 cm (SD: 15.1) angestiegen war.

### 3.1.2 Standard Deviation Score

Die Veränderung des berechneten Standard Deviation Scores während des Versuchszeitraumes ist in Abbildung 6 gezeigt.

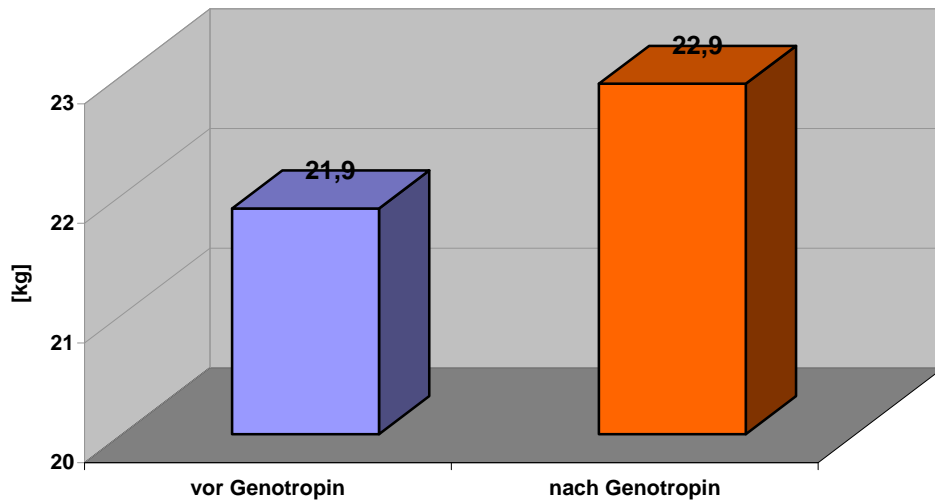


**Abbildung 6:** Mittlerer Standard Deviation Score aller Probanden

Dabei zeigt sich, dass der SDS vor der 3-monatigen Wachstumshormontherapie (-2,64; SD: 0,67) signifikant ( $p = 0,018$ ) niedriger war, als am Ende der Studie (-2,23; SD: 0,63)

### 3.1.3 Körpergewicht

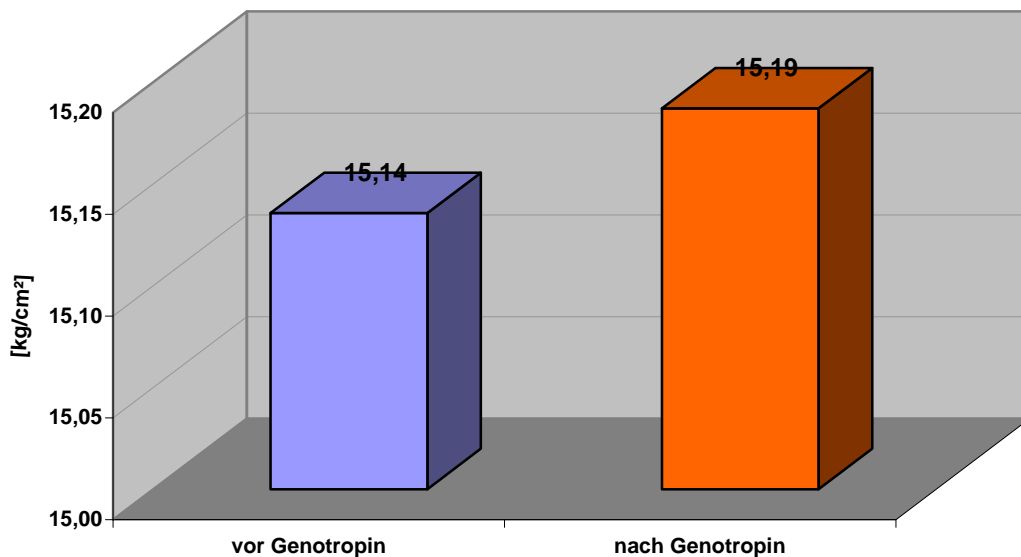
Das mittlere Körpergewicht der Probanden nach Wachstumshormongabe (22,9 kg; SD: 7,3) stieg im Vergleich zu dem vor Behandlung ermittelten Gewicht (21,9 kg; SD: 6,7) signifikant ( $p = 0,028$ ) an (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Mittleres Körpergewicht aller Probanden

### 3.1.4 Body-Mass-Index

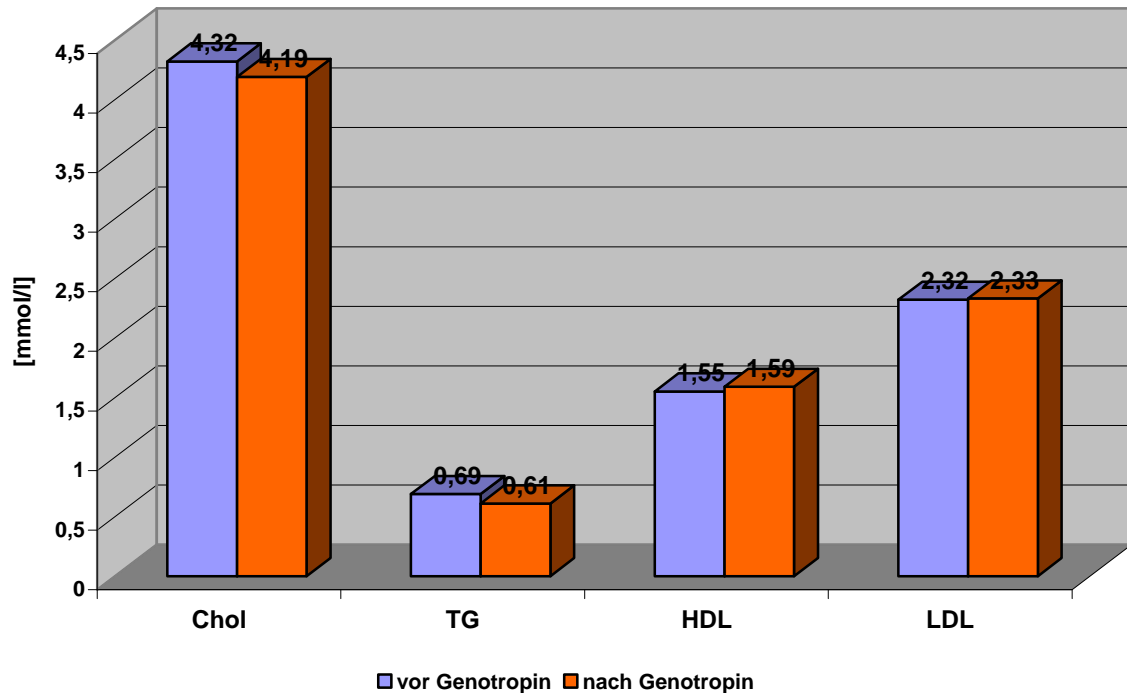
Wie in Abbildung 8 dargestellt, konnte keine signifikante Veränderung des BMI (vor Wachstumshormongabe 15,14; SD: 1,15, nach Wachstumshormontherapie 15,19; SD 1,28) ermittelt werden.



**Abbildung 8:** Mittlerer BMI aller Probanden

## 3.2 Fette im Serum

Die Konzentrationen von HDL, LDL, Cholesterin und Triglyceriden vor und nach Wachstumshormongabe sind in Abbildung 9 dargestellt.



**Abbildung 9:** Serumkonzentrationen von HDL, LDL, Cholesterin und Triglyceriden

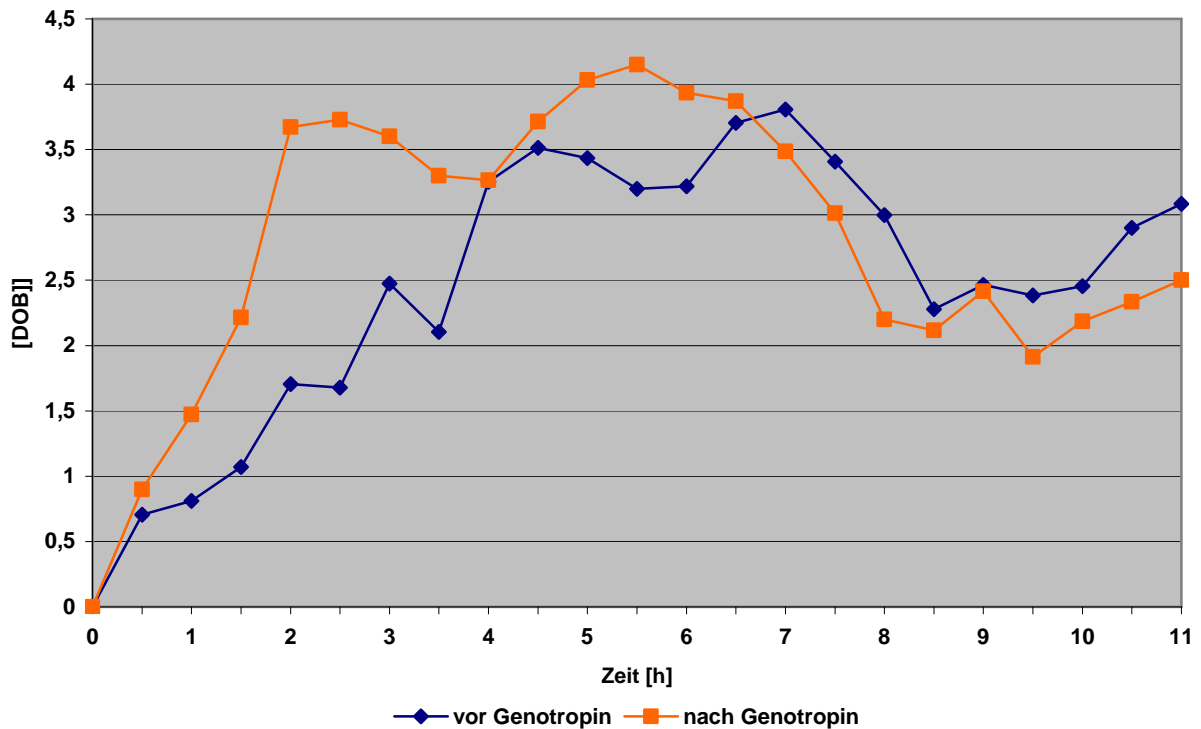
Dabei lässt sich feststellen, dass die Konzentrationen von Cholesterin (vor GH 4,32; nach GH 4,19;  $p = 0,69$ ) und Triglyceriden (vor GH 0,69; nach GH 0,61;  $p = 0,5$ ) im Serum im Verlauf dieser Studie zugenommen haben. Die Konzentration von LDL hat nach der 3-monatigen Therapie zugenommen (vor GH 2,32; nach GH 2,33;  $p = 0,35$ ). Bei keinem dieser Parameter ist eine Signifikanz der Entwicklung zu beschreiben.

Im Gegensatz dazu hat die Konzentration von HDL im Serum nach 3-monatiger Wachstumshormongabe signifikant zugenommen (vor GH 1,55; nach GH 1,59;  $p = 0,028$ ).

### 3.3 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest

#### 3.3.1 $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit

In Abbildung 10 sind die mittleren  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeiten aller Probanden im Versuchszeitraum dargestellt.



**Abbildung 10:** Mittlere  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeiten aller Probanden

In beiden Versuchsreihen, vor und nach 3-monatiger Wachstumshormongabe, wurde die mittlere  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit in der Ausatemluft über einen Zeitraum von elf Stunden gemessen und graphisch abgebildet.

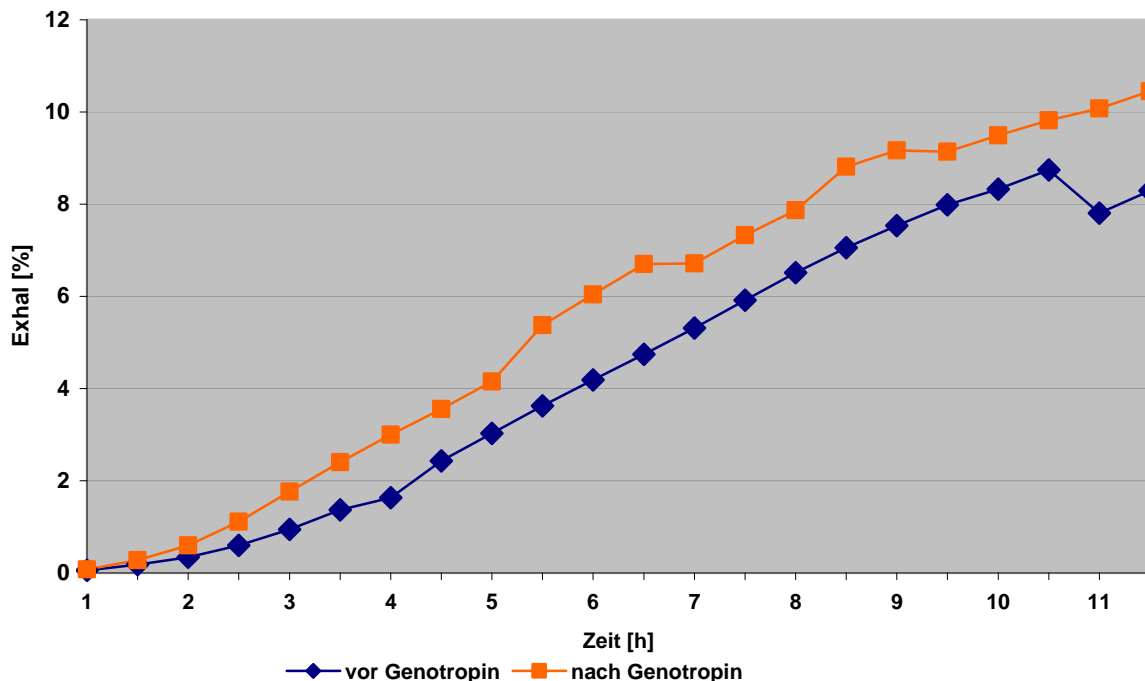
Dabei beginnt in beiden Versuchsreihen 30 Minuten nach Verabreichung des Tracers ein Anstieg des  $^{13}\text{CO}_2$ -Gehaltes der Atemluft, bis ein Peak erreicht ist. Der Peak liegt bei der Kurve nach Wachstumshormongabe höher (3,7 DOB;  $t = 2,5$  h) und wird schneller erreicht als vor Wachstumshormongabe (3,5 DOB;  $t = 4,5$  h). Danach sinken beide Kurven ab, bevor sie einen weiteren Peak erreichen, der in beiden Fällen über dem ersten liegt. Dabei stellt man wiederum fest, dass der Peak nach

Wachstumshormongabe (4,2 DOB; t = 5,5 h) höher ist und schneller erreicht wird als zu Beginn der Studie (3,8 DOB; t = 7,0 h).

Nach Erreichen des zweiten Peaks fällt die  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit in beiden Versuchsreihen ab, erreicht aber im Beobachtungszeitraum nicht die Ausgangswerte.

### 3.3.2 Kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation

Die berechnete mittlere kumulative prozentuale  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden vor Wachstumshormongabe und nach Wachstumshormontherapie ist in Abbildung 11 über einen Zeitraum von elf Stunden dargestellt.



**Abbildung 11:** Mittlere kumulative prozentuale  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden

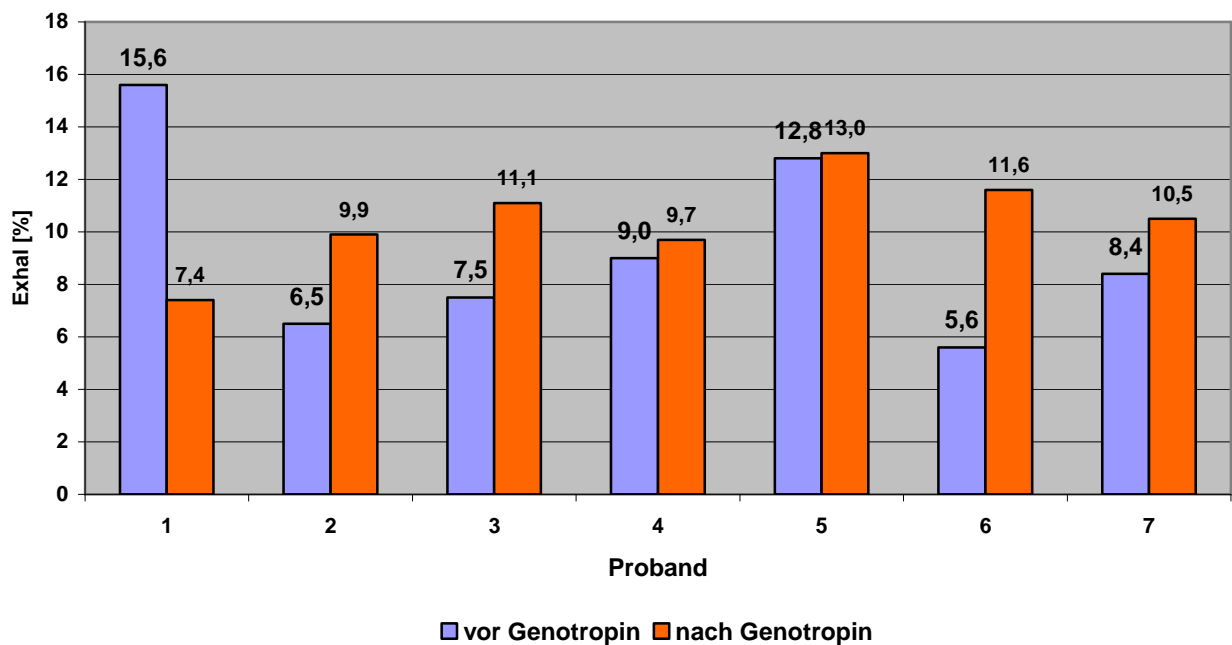
Bereits kurze Zeit nach Einnahme des Tracers lässt sich eine Zunahme der mittleren kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation in beiden Versuchsreihen feststellen, wobei schon zu diesem Zeitpunkt die Kurve nach Wachstumshormongabe schneller anstieg als vor der Therapie.



Der Endpunkt nach elf Stunden liegt bei den Versuchsreihen ohne Wachstumshormongabe (8,3%) um 2,2% höher liegt als nach 3-monatiger Wachstumshormongabe (10,5%).

Insgesamt besteht zwischen den beiden Versuchsreihen ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,00$ ).

Die Exhalations-Endwerte für die einzelnen Probanden sind in Abbildung 12 dargestellt. Hierbei muss festgestellt werden, dass ausschließlich bei Proband 1 die Exhalationsrate vor GH-Gabe höher ist als nach 3-monatiger Versuchsphase.



**Abbildung 12:** Endwerte der kummulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluss das Wachstumshormon Genotropin® auf den Fettstoffwechsel bei Kindern hat. Dazu wurden bei sieben Probanden mit einem isolierten Wachstumshormonmangel vor Beginn der Therapie und nach einem Zeitraum von drei Monaten mit täglicher Wachstumshormongabe die Körpergröße und das Körpergewicht, der BMI und der SDS gemessen. Außerdem wurden ausgewählte Lipide im Serum untersucht und zu beiden Zeitpunkten der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Atemtest durchgeführt.

### **4.1 Körpergröße, Standard Deviation Score, Körpergewicht und Body-Mass-Index**

Da die Veränderung der Körpergröße bei Patienten mit einem Wachstumshormonmangel derzeit die Indikation zur Wachstumshormontherapie, sowie auch ein Maß für das Ansprechen der Therapie ist, wurden Körpergröße und Körpergewicht der Probanden zu Beginn und am Ende der Studie bestimmt.

Dabei konnte in der vorliegenden Studie bei beiden Parametern ein signifikanter Zuwachs festgestellt werden. Der mittlere Zuwachs der Körpergröße betrug 2,5 cm über den Zeitraum von drei Monaten, während das Gewicht um 1 kg signifikant anstieg. Die verwendete Dosis des Wachstumshormons betrug 0,035 mg/kg/d subcutan.

Durch die große Bedeutung der Wachstumshormonforschung konnten in der Literatur viele Studien über den Einfluss des Wachstumshormons auf die Körperkonstitution gefunden werden.

An den Anfang soll hier die Metaanalyse von Finkelstein et al. (62) gestellt werden. Diese betrachtete im Zeitraum von 1985 bis 2000 zehn kontrollierte und 28 unkontrollierte Studien mit wachsenden minderwüchsigen Kindern, bei denen die wachstumssteigernde Wirkung des Wachstumshormons untersucht wurde. Es wurde

gezeigt, dass in den kontrollierten Studien eine Zunahme des Wachstums von durchschnittlich 2,86 cm pro Jahr erzielt werden konnte. Im Erwachsenenalter erreichten die Probanden mit kontinuierlicher Wachstumshormontherapie eine Endgröße, welche durchschnittlich 6 cm über der der Kontrollgruppen lag und dem genetischen Zielbereich entspricht.

Im Vergleich dazu konnte bei den durch uns behandelten Kindern eine hohe Wachstumsrate im Beobachtungszeitraum erzielt werden.

In Tabelle 8 sind einige Studien der vergangenen Jahre aufgelistet, welche sich ebenfalls mit der Veränderung der Körperkonstitution unter Wachstumshormongabe beschäftigten.

So wurde durch Engström et al. (63) und Koranyi et al. (64) eine Reduktion des Gewichts durch eine Wachstumshormontherapie festgestellt, allerdings wurden diese Studien mit Erwachsenen mit einem GH-Mangel durchgeführt.

Geffner et al. (65) und Reiter et al. (66) untersuchten die Körpergröße und das Gewicht bei Kindern mit GH-Mangel unter einer mindestens 3-jährigen Wachstumshormontherapie. Dabei stieg die Körpergröße der Kinder mittelfristig signifikant an, die erreichte Endgröße lag aber unter der durchschnittlichen Normalgröße. In beiden Studien wurden Kinder vor der Pubertät untersucht.

Da in allen Studien die Körpergröße zugenommen hat, konnten diese Ergebnisse durch unsere Studie bestätigt werden, auch wenn in der vorliegenden Studie keine Endgrößen ermittelt wurden.

In der Studie von Martinelli et al. (67) wurden Kinder mit einem idiopathischen Kleinwuchs mit Wachstumshormon behandelt. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine hohe Wachstumshormonantwort auf die Stimulationstests. Als Ergebnis sah man, dass die Endgröße nicht erreicht werden konnte. Das zeigt, dass eine Wachstumshormontherapie nur bei einem Wachstumshormonmangel auch eine Änderung der Körpergröße zur Folge hat. Jedoch ist zu diskutieren, ob die hohen Antworten im Stimulationstest nicht Ausdruck eines Defektes der GH-IGF-Achse sind.

Studie	Probanden	Studienaufbau	Ergebnisse
Engström et al. (2003) (63)	36 Erwachsene mit GH-Mangel	9-monatige GH-Therapie Untersuchung von Ghrelin, Adiponectin, Leptin.	Gewicht und Körperfett nahmen ab. Zunahme von IGF-I und Glucose. Abnahme von Ghrelin, Leptin.
Geffner et al. (2004) (65)	199 Kinder mit organischem GH-Mangel	3-jährige Therapie mit Wachstumshormon Untersuchung von Größe, Gewicht und BMI.	Signifikanter Anstieg von Größe und Gewicht, keine Änderung des BMI.
Jorgensen et al. (2002) (68)	18 Erwachsene mit GH-Mangel	12-monatige GH-Therapie Untersuchung von Körperkonstitution, Insulinsensitivität und Glucoseumsatz. Placebo-kontrollierte Studie.	Placebo: Insulinsensitivität und Fettmasse nahmen zu, Abnahme der Fettoxidation, die meisten metabolischen Parameter blieben unter GH-Therapie unverändert.
Koranyi et al. (2006) (64)	44 Männer und 44 Frauen mit GH-Mangel	6-monatige GH-Therapie Untersuchung der Körperkonstitution.	Bei Männern und Frauen reduziertes Gewicht. Abnahme des Körperfetts, aber Unterschiede der Methoden.
Nielsen et al. (2002) (69)	7 Erwachsene GH-Mangel zusätzlicher Lipidsenker	Kontinuierliche GH-Therapie und 4-wöchige Apiximox-Therapie. Untersuchung von Glucose und Fettoxidation.	GH und IGF-I unverändert Triglyceride unter Apiximox abnehmend, Fettoxidation unverändert.
Reiter et al. (2006) (66)	1258 Kinder mit GH-Mangel	Langfristige GH- Therapie Untersuchung der Größe.	Mittlere Elterngröße kann langfristig bei früher Therapie erreicht werden. Endgröße bleibt aber unter der Normalgröße.
Simic-Schleicher (70)	40 Kinder und Jugendliche mit isoliertem GH-Mangel	Untersuchungen nach 1,6 und 12 Jahren GH-Therapie. Untersuchung von kardialer Funktion, Körperkomposition.	Blutdruck unverändert Körperwasser und Körperfett nahmen ab. TSH, FT3 und FT4 nahmen zu Triglyceride blieben gleich, Cholesterin nahm ab.
Spina LD et al. (2005) (71)	17 Erwachsene mit GH-Mangel	2-jährige Therapie mit Wachstumshormon. Untersuchung von Glucosemetabolismus und viszeralem Fett.	Viszerales Fett reduziert nach einem Jahr. Plasmaglucosespiegel unverändert, erhöhte Glucosetoleranz.

**Tabelle 8:** Zusammenfassung von Studien über Wirkungen des Wachstumshormons

Im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen konnte in der vorliegenden Studie keine signifikante Veränderung des Body-Mass-Indexes festgestellt werden.

In der Studie von Geffner et al. (65), welche ebenfalls Kinder im Wachstumsalter mit Wachstumshormontherapie untersuchte, wurden ebenso wie in der vorliegenden Studie signifikante Anstiege von Größe und Gewicht, aber keine Veränderungen des Body-Mass-Indexes festgestellt.

Des Weiteren zeigt der BMI starke individuelle Schwankungen und ist bei einer inhomogenen Probandengruppe nur eingeschränkt zur Vergleichbarkeit geeignet.

Ein aussagekräftiger Parameter für die Körperkonstitution ist der Standard Deviation Score, da er einen Vergleich mit der Bevölkerung zulässt. Bisher wurde dieser Parameter nur in einigen Studien in Zusammenhang mit einer Wachstumshormontherapie eingesetzt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Zuwachs des SDS unter der Wachstumshormontherapie. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in Studien, in denen Wachstumshormon eingesetzt wurde.

Die Studie von Brownstein et al. (72) hat den Einfluss des Wachstumshormons auf die Körpergröße und den SDS untersucht. Es wurden 361 Kinder mit einem mittleren Alter von 4,6 Jahren mit Wachstumshormon behandelt. Man konnte eine positive Relation zwischen der Behandlung und dem SDS nachweisen, jedoch waren in dieser Studie die Einflussfaktoren aufgrund der malignen Grunderkrankungen der Probanden sehr groß.

Hertel et al. (73) untersuchten 35 Jungen mit Achondroplasie hinsichtlich des Wachstums unter einer Wachstumshormonbehandlung von fünf Jahren. Es zeigte sich auch in dieser Studie ein Anstieg des Körperlängenwachstums und des SDS.

Diese Studie zeigte zudem einen sehr interessanten Einflussfaktor auf die Entwicklung von Wachstum und Körperkonstitution. Es konnte eine höhere Zunahme des Wachstums in den ersten zwei Jahren der Behandlung, als in den nachfolgenden Jahren, nachgewiesen werden.

Sowohl die Arbeiten von Reiter et al. (66) als auch Simic-Schleicher et al. (70) zeigten, dass die Behandlung mit einem Wachstumshormon den größten Effekt in den ersten Monaten der Behandlung zeigt.

In der Studie von Witt et al. (74) sah man, dass auch die Dosis des Wachstumshormons einen Einfluss auf das Wachstum hat. Die behandelten Kinder wurden im zweiten Jahr der Behandlung mit einer höheren Dosis als im ersten Jahr behandelt. Es zeigte sich, dass es einen signifikanten Anstieg der Wachstumsraten unter einer höheren Dosierung gab.

In den Studien von Mauras et al. (75,76) wurde der Einfluss des Wachstumshormons im Zusammenspiel mit Testosteron und Glukokortikoide untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass auch unter diesen Therapien bei zusätzlicher Behandlung mit Wachstumshormon die Körperfettmasse reduziert werden konnte.

Viele der zitierten Studien zeigen eine deutliche Abnahme des Körperfettes bei einer gleichzeitigen Abnahme des Gewichtes.

Durch Jorgensen et al. (68), Shi et al. (77), Schweizer et al. (78) und Engström et al. (63) wurde eine signifikante Reduktion der Körperfettmasse bei Erwachsenen über einen Zeitraum von sechs bis 12 Monaten gemessen. Allerdings wurden in oben genannten Studien Erwachsene beobachtet.

Wie viele andere zeigte Shi et al. (77), dass das Wachstumshormon auch eine Steigerung des Proteinmetabolismus bewirkt. Proteine werden zum Aufbau von Muskeln und Knochen benötigt, welche besonders in der Wachstumsphase von Kindern eine große Rolle spielen.

Simic-Schleicher et al. (70) sahen, dass bei Kindern der Körperfettanteil abnimmt. Schweizer et al. (78) untersuchten 50 Kinder mit einem Wachstumshormonmangel. Auch hier wurden eine Abnahme der Fettmasse und eine Zunahme der Muskelmasse unter Wachstumshormongabe festgestellt.

Zur Ergänzung der Betrachtung zur Änderung der Körperkonstitution unter Wachstumshormontherapie sollen zwei Studien angeführt werden, welche den Einfluss von Wachstumshormon auf Mäuse untersuchten. So konnte durch Heffernan et al. (79,80) gezeigt werden, dass der Einfluss des Wachstumshormons unabhängig von der Spezies zu einer Erhöhung des Gewichts und der Fettoxidation führt.

## **4.2 Fettstoffwechsel**

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel minderwüchsiger Kinder, sowohl direkt durch die Messung von Cholesterin, Triglyceriden, LDL und HDL im Serum, als auch indirekt durch den CO<sub>2</sub>-Atemgastest untersucht.

### **4.2.1 Fette im Serum**

Die Studie von Russell- Jones et al. (46) zeigte, dass das LDL eine Schlüsselposition bei Fettstoffwechselstörungen, die mit einem Wachstumshormonmangel einhergehen, spielt. Dieser direkte Vergleich der Serumlipide wurde schon in vielen Studien als Marker für den Fettstoffwechsel hinzugezogen.

Nach der 3-monatigen Behandlung unserer Probanden mit Wachstumshormon zeigten sich bei den Serumkonzentrationen von Cholesterin, Triglyceriden und LDL keine signifikanten Änderungen. Hinsichtlich des HDL wurde eine signifikante Zunahme der Serumkonzentration nach drei Monaten festgestellt.

In der Metaanalyse von Kavya et al. (81) wurden die Ergebnisse von Arbeiten über den Effekt einer Wachstumshormontherapie bei adipösen Erwachsenen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zusammengestellt. Dabei zeigte sich beim Gesamtcholesterol und dem LDL eine signifikante Abnahme der Serumkonzentrationen. Für HDL und Triglyceride wurden keine signifikanten Änderungen gesehen.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen von uns erhobenen. Jedoch wurden auch Erwachsene ohne Wachstumshormonmangel, sondern mit einer metabolischen Störung untersucht, so dass die Ausgangsparameter pathologisch waren und nicht im Normbereich lagen, wie in unserer Studie.

Strasburger (82) untersuchte Erwachsene mit einem Wachstumshormonmangel. Die Messungen der Serumlipide erfolgten über einen Zeitraum von 18 Monaten. Die schnell einsetzende Reduktion von Cholesterol und LDL war am Ende der Studie nicht mehr nachweisbar.

Die Triglyceridkonzentration änderte sich zu keinem Zeitpunkt. Bei HDL war ein anhaltender Anstieg der Serumkonzentration zu beobachten.

In der Studie von Simic-Schleicher et al. (70) wurde neben der hier schon diskutierten Änderung der Körperkonstitution unter Wachstumshormontherapie auch die Änderung der Serumkonzentrationen von Cholesterol, Triglyceriden, HDL und LDL beobachtet. Dabei zeigte sich keine Änderung der Triglyceride. Cholesterol und LDL sanken in dem betrachteten Zeitraum von 12 Monaten. Weiterhin zeigte sich ein Abfall der HDL-Konzentrationen.

Gleeson et al. (83) untersuchten Kinder mit einem Wachstumshormonmangel durch dieselbe Mutation an dem GHRH-Rezeptor nach einem Behandlungszeitraum von zwei Jahren. Zu Beginn der Studie wurden Werte außerhalb der Norm von Cholesterol, Triglyceride, und LDL gemessen. Es zeigte sich, dass sich die Serumkonzentrationen unter der Therapie mit Wachstumshormon normalisierten. Jedoch trat dieses erst nach unterschiedlichen Zeiträumen ein, wobei die Normalisierung des Cholesterols mit 24 Monaten den längsten Zeitraum brauchte.

Im Vergleich ist festzustellen, dass in allen Studien eine Abnahme der LDL- und der Gesamtcholesterolkonzentrationen gesehen wurde. Jedoch zeigten sich die Veränderungen in einem längeren Zeitraum als die von uns betrachteten drei Monate. Eine Änderung der Triglyceride war wie in unserer Arbeit nicht festzustellen. Die Änderung des HDL war in allen Studien unterschiedlich.

Ein wichtiger Unterschied der Arbeiten zum Fettstoffwechsel liegt unter anderem in der Auswahl der Probanden mit Kindern und Erwachsenen.

Wie Loomba-Albrecht et al. (84) zeigten, besteht ein Unterschied zwischen der Fettoxidation und der Körperkonstitution vor und nach der Pubertät.



Brandou et al. (85) untersuchten die Unterschiede in der Fettoxidation mittels indirekter Kalorimetrie während Sport bei Jungen vor und nach der Pubertät. Dabei wurde eine geringere Fettoxidation vor der Pubertät als nach der Pubertät festgestellt.

Der Unterschied zwischen Erwachsenen mit einem mittleren Alter von 41,6 Jahren und Kindern mit einem mittleren Alter von 8,7 Jahren wurde von Kostyak et al. (86) erforscht. Die Fettoxidation war bei den Kindern höher als bei Erwachsenen.

#### **4.2.2 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest**

Der Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel wurde außerdem mit Hilfe des  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastestes untersucht. Diese Methode unter Verwendung eines fettstoffwechselrepräsentativen, universell  $^{13}\text{C}$ -markierten ALG wurde in der letzten Zeit weiterentwickelt und vielfältig eingesetzt.

Die Studie von Mensink et al. (87) untersuchte den Fettstoffwechsel bei Diabetikern mittels  $^{13}\text{C}$ -markierter Palmitinsäure. Es konnte ein Anstieg der Fettsäureoxidation bei Sport festgestellt werden.

In der Arbeit von Demmelair et al. (54) wurde der Fettstoffwechsel von Kindern mit Hypertriglyceridämie mittels stabilen Isotopen untersucht. Dazu wurden  $^{13}\text{C}$ -markierte Triglyceride appliziert. Als Ergebnis dieser Studie zeigte sich, dass die Anwendung von stabilen Isotopen zur Untersuchung des Fettstoffwechsels vor allem bei Kindern gut anwendbar ist und repräsentative Ergebnisse liefert.

Jedoch zeigten Emken (88), Mc Cloy et al. (89) und Paust et al. (90) Probleme bei der Anwendung von  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracersubstanzen. Sie stellten in ihren Arbeiten fest, dass Fragen wie die der Quantifikation des Tracers, die kinetischen Modelle und die individuelle Metabolisierung der Fettsäuren bisher ungelöst sind. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Zusammensetzung des Tracers, insbesondere die Auswahl der Fettsäuren.

McCloy et al. (89) zeigten in der Studie, dass sich die  $^{13}\text{C}$ -Anreicherungen in der Atemluft in Abhängigkeit der verwendeten Tracer im zeitlichen Verlauf und in der Höhe unterschieden. In der Studie wurde der Atemgastest mit unterschiedlichen  $^{13}\text{C}$ -markierten Fettsäuren durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass der Peak der Oxidation bei  $^{13}\text{C}$ -Eleidate um 1,9% höher lag als bei  $^{13}\text{C}$ -Linolensäure.

Müller et al. (91) verwendeten in ihrer Arbeit  $^{13}\text{C}$ -Palmitinsäure, um den Einfluss von L-Carnitin auf den Fettstoffwechsel gesunder Erwachsener zu untersuchen. Es zeigte sich, dass der Bedarf an Tracersubstanz wesentlich höher war, als beim universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algenlipidgemisch. Im Vergleich zu Arbeiten mit dem  $[\text{U-}^{13}\text{C}]$  ALG wurde eine geringere  $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation nachgewiesen.

Da bei den verschiedenen Studien zu Änderungen des Fettstoffwechsels mittels  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest unterschiedliche Tracer verwendet wurden, ist durch den verschiedenartigen Metabolismus keine große Vergleichbarkeit gegeben, sondern nur eine Aussage über die Entwicklungstendenz möglich.

In einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest mit dem in dieser Studie verwendeten  $^{13}\text{C}$ -markierten Algenlipidgemisch, Veränderungen des Fettstoffwechsels sehr gut darstellen kann.

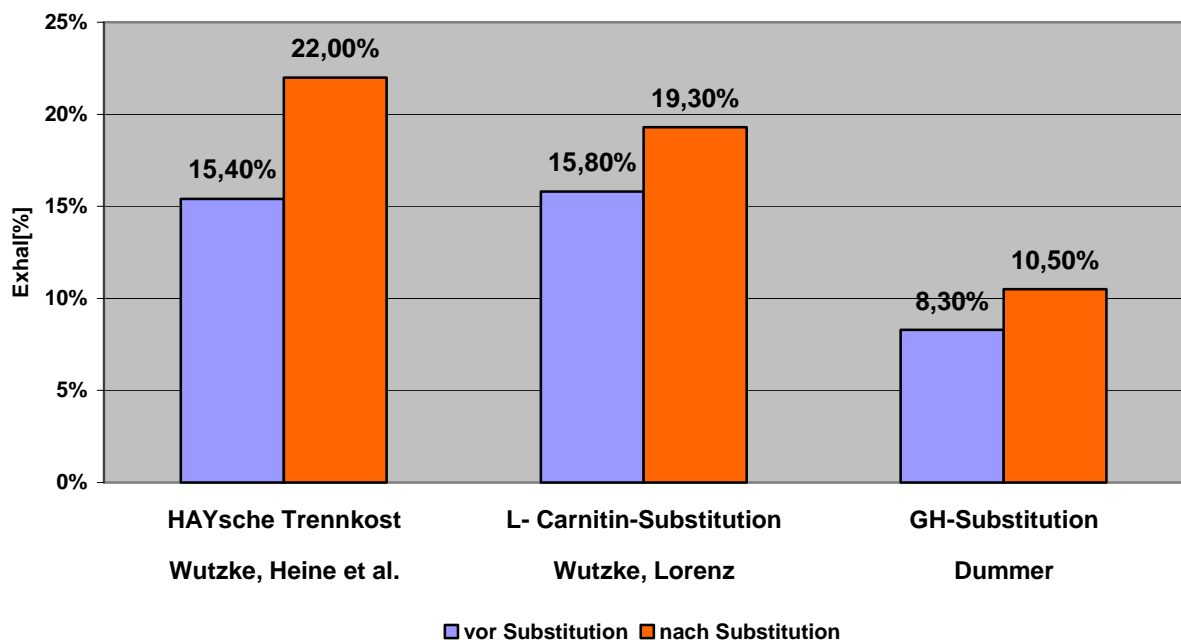
Wutzke et al. (49) untersuchten in ihrer Studie die Veränderungen des Fettstoffwechsels durch die HAY'sche Trennkost. Es wurden von 12 gesunden Erwachsenen vor und nach einer 10-tägigen HAY'schen Diät Atemgasproben genommen und die  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation gemessen. Dabei konnte eine signifikante Erhöhung ( $p < 0,01$ ) der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation von 15,4% auf 22,0% nachgewiesen werden.

Ebenso konnte von Wutzke und Lorenz (51,58) in der Studie zum Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation, den Proteinmetabolismus und die Körperkonstitution gezeigt werden, dass L-Carnitin zu einer signifikanten Erhöhung der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation ( $p = 0,021$ ) von 15,8% auf 19,3% und somit auch zu einer Erhöhung der Fettoxidation bei leicht übergewichtigen Probanden führt. Auch in dieser Studie wurde bei 12 Erwachsenen nach einer 10-tägigen L-Carnitinsubstitution die Veränderung des Fettstoffwechsels durch die Bestimmung

der prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation in der Ausatemluft nachgewiesen werden. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch Palm in seiner Arbeit (55).

Eine weitere Studie, in welcher der Fettstoffwechsel mittels  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastest untersucht wurde, ist die Studie von Wutzke et al. (50), in der anhand des Fettstoffwechsels von fünf Kindern mit Cystischer Fibrose gezeigt wurde, dass verschiedene Triglyceridgemische den Fettstoffwechsel repräsentieren können.

Die Ergebnisse der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der zuvor genannten Studien sind im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit in Abbildung 13 dargestellt.



**Abbildung13:** Darstellung der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation verschiedener Studien

Im Vergleich der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der verschiedenen Studien ist festzustellen, dass mit einem prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationswert von 8,3% der Ausgangswert bei der vorliegenden Studie niedriger war als bei den anderen Studien. Das lässt darauf schließen, dass der Fettstoffwechsel bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel im Gegensatz zu den gesunden Probanden

der anderen Studien erniedrigt ist. Des Weiteren wurde gezeigt, dass genau wie bei der HAY'schen Diät und der L-Carnitinsubstitution eine signifikante Steigerung der Fettoxidation durch die Substitution des Wachstumshormons erreicht werden kann.

Bei Betrachtung des Verlaufs der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft nach Applikation des Tracers in den oben genannten Studien lässt sich feststellen, dass der Verlauf der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentrationen in der Ausatemluft mit dem hier ermittelten identisch ist.

In allen Fällen ist nach Tracerapplikation ein Anstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration bis zu einem Peak zu beobachten, wobei dieser zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht wird, wonach sich ein Abfall anschließt. In der vorliegenden Arbeit jedoch zeigt sich nach der betrachteten Zeit ein erneuter Anstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft. Das lässt darauf schließen, dass der Messungszeitraum zu kurz gewählt war. Des Weiteren besteht ein Unterschied zwischen dieser Studie und den zitierten Arbeiten in der Auswahl der Probanden und der Wahl des Tracers. In den Arbeiten zur HAY'schen Diät und der L-Carnitinsubstitution wurde ein identisches Algenlipidgemisch verwendet, während in der Studie zur Fettoxidation bei Cystischer Fibrose ein Triglyceridgemisch verwendet wurde.

Es konnte weiterhin beobachtet werden, dass der Peak unter Wachstumshormongabe schneller erreicht wurde und höher war als zu Beginn der Studie.

Weitere Probleme in der Verwendung des  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests wurden von Keles und Paust (47) angesprochen. Sie stellten in ihrer Studie fest, dass bis zu 50% des  $^{13}\text{CO}_2$  im Organismus verbleiben und deshalb nur homogene Patientengruppen bei gleicher Ernährung verlässliche Daten liefern können. Eine homogene Patientengruppe liegt in dieser Studie nicht vor.

Auch bei den bisherigen Arbeiten, die den Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel mittels stabiler Isotope untersuchten, variierten die Probandengruppen und die verwendeten  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracer.

Schoemaker et al. (92) untersuchten den Effekt des Wachstumshormons mittels Glycerol an acht normal- und an acht übergewichtigen Erwachsenen.

Auch in der Arbeit von Lucidi et al. (93) wurde der Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel mittels  $^{13}\text{C}$ -markiertem Glycerol untersucht. Probanden waren übergewichtige Männer, bei welchen der Wachstumshormonspiegel im Plasma erniedrigt war. Es wurde gezeigt, dass der Fettsäureumsatz signifikant ( $p < 0,04$ ) unter einer Wachstumshormontherapie anstieg.

Ebenso zeigten Christ et al. (94) eine Erhöhung der Fettoxidation. Bei 13 Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel wurde die Wirkung des substituierten Wachstumshormons mittels mit  $^{13}\text{C}$ -Leuzin markiertem LDLapoB untersucht. Die Wachstumshormontherapie führte zu einem Rückgang der LDLapoB-Konzentration.

Alle diese Studien rekrutierten als Probanden Erwachsene. Die Studie von Hannon et al. (95) untersuchte heranwachsende Kinder und Jugendliche mit einem Alter zwischen 10,5 und 16,5 Jahren. Auch hier kamen mit stabilen Isotopen markierte Substrate (Glukose, Leuzin und Glycerin) zum Einsatz. In dem Beobachtungszeitraum von vier Monaten zeigte sich keine signifikante Änderung des Fettstoffwechsels.

In den meisten dieser Studien zeigte sich, wie in der vorliegenden Studie, ein signifikanter Anstieg der Fettoxidation unter Wachstumshormontherapie. Jedoch ergeben sich durch die Tracerauswahl oben beschriebene Probleme. Der Einsatz des universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algenlipidgemisches, welche für den Fettstoffwechsel repräsentativ ist, ist erstmals zur Untersuchung des Einflusses des Wachstumshormons auf die Fettoxidation in der vorliegenden Studie durchgeführt worden.

### 4.3 Fazit

In dieser Arbeit wurde als Ergebnis festgestellt, dass das Wachstumshormon eine signifikante Zunahme von Körpergröße, Körpergewicht und Standard Deviation Score bewirkt, jedoch der Body-Mass-Index gleich bleibt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Wirkungen auf Größe, Gewicht und BMI, sowie SDS unter Berücksichtigung des Alters der Probanden mit denen in vorangegangenen Studien erzielten Ergebnissen übereinstimmen.

Des Weiteren sahen wir, dass das Wachstumshormon bei Kindern vor Abschluss der Wachstumsphase anders als bei Erwachsenen keine Reduktion der Körperfettmasse bewirkt, jedoch eine kurzfristige Erhöhung von Größe und Gewicht durch einen Anstieg der Wachstumsrate erreicht werden kann.

Dennoch sollte der Beobachtungszeitraum ausgedehnt werden, um eine mögliche Änderung auch über den Zeitraum von 3 Monaten hinaus zu erfassen und somit eine Aussage über die jährliche Wachstumsrate zu treffen. Interessant sind zudem die langfristigen Veränderungen der Körperkonstitution, da in einigen Studien gezeigt wurde, dass eine langfristige Therapie nicht den gewünschten Effekt auf die Endgröße der minderwüchsigen Kinder hat.

Darüber kann in dieser Studie aufgrund des kurzen Zeitraumes keine Aussage getroffen werden.

Des Weiteren wurden in der Literatur Unterschiede bei der Änderung der Körperkonstitution in Abhängigkeit von der Dosierung des Wachstumshormons gesehen.

Bei der Untersuchung der Serumkonzentrationen von Cholesterol, HDL, LDL und Triglyceriden sah man unter Wachstumshormontherapie einen signifikanten Anstieg der HDL-Konzentration.

Es wurde in der Literatur dargestellt, dass die Änderungen dieser Serumkonzentrationen sehr stark zeitabhängig sind.

In unserem Beobachtungszeitraum von drei Monaten zeigten sich lediglich ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der Konzentrationen von LDL und ein nicht signifikanter Abfall der Triglyceride und des Cholesterins. Die Studien wiesen in einem größeren Zeitraum signifikante Unterschiede auf.

Des Weiteren wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass die Änderung der Lipidkonzentrationen im Serum sehr stark von körperlicher Betätigung und der Ernährung abhängig ist. Dieser Einfluss wurde in der vorliegenden Studie durch die Ernährungspläne weitgehend ausgeschaltet.

Als wichtiges Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Wachstumshormons auf die Fettoxidation, gemessen anhand der  $^{13}\text{CO}_2$ -Oxidation eines universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algenlipidgemisches, welches den Fettstoffwechsel repräsentiert.

In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass der  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest mit [U- $^{13}\text{C}$ ]-ALG aufgrund der Tracerzusammensetzung den gesamten Fettstoffwechsel repräsentiert, auch wenn verschiedene Fettsäuren unterschiedlich verstoffwechselt werden.

Dieses gilt auch durch den leicht handhabbaren Versuchsaufbau beim Einsatz in Studien, die den Fettstoffwechsel von Kindern untersuchen.

Im Vergleich zu Studien über den Fettstoffwechsel mittels  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest wurde dargestellt, dass der Ausgangswert der  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation der minderwüchsigen Kinder niedriger war. Das lässt darauf schließen, dass bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel der Fettstoffwechsel erniedrigt ist.

Wie in der Auswertung der mittleren  $^{13}\text{CO}_2$ - Häufigkeiten festgestellt wurde, war der Messungszeitraum mit 11 Stunden relativ kurz gewählt. Eine mögliche Entwicklung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Atemluft nach diesem Zeitraum kann nicht festgestellt werden.

Weitere Einflussfaktoren auf die Ergebnisse von  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests, wie die Nahrungszufuhr und die Verteilung über die Zeit, wurden durch die isokalorische Ernährung, eine konstante körperliche Betätigung und den identischen Versuchsablauf für alle Probanden weitgehend ausgeschaltet.

Im Vergleich der Studien, welche den Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel untersuchten, ist die Anwendung des  $^{13}\text{C}$ -markierten Algenlipidgemisches ein Novum. Die Probleme in der Anwendung verschiedener einzelner markierter Fettsäuren zeigten sich in dieser Arbeit nicht.

Der von uns gesehene signifikante Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel wurde auch in den anderen Arbeiten nachgewiesen.

Ein Unterschied dieser Studie zu den zitierten Veröffentlichungen, welche den Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel untersuchten, liegt darin, dass als Probanden kleinwüchsige Kinder eingeschlossen wurden. In der Untersuchung über den Einfluss des Wachstumshormons auf die Körperkonstitution wurde festgestellt, dass es Unterschiede zwischen den Veränderungen bei Kindern und Erwachsenen, gerade in Bezug auf die Körperfettmasse gibt.

Jedoch wurde in der Literatur auch festgestellt, dass es sich bei den Probanden um eine homogene Gruppe handeln sollte, um verlässliche Daten zu erhalten.

Diese Voraussetzung war in der vorliegenden Studie nicht gegeben. Die Probanden waren in einem Alter zwischen 6 und 14 Jahren und somit in unterschiedlichen Entwicklungsstufen, die sich auch durch den unterschiedlichen Nährstoffverbrauch zeigen.

Daher ist nur ein relativer Vergleich möglich.

Weiterhin ist festzustellen, dass ebenfalls die Standardabweichungen bei Größe und Gewicht bei den durch uns ausgewählten Probanden sehr hoch waren. Mögliche Einflüsse, die sich durch unterschiedliche Metabolisierungsraten in den verschiedenen Entwicklungsstufen bei Kindern ergeben, könnten folglich bei dem Ergebnis eine Rolle gespielt haben.



In der Literatur wurde gezeigt, dass es Unterschiede im Fettstoffwechsel zwischen Kindern vor und nach der Pubertät gibt.

Außerdem fiel bei der Auswertung der Daten auf, dass die Ergebnisse der einzelnen Probanden, unabhängig von Alter und Größe der einzelnen Probanden sehr stark voneinander abwichen. Die Ursachen dafür konnten trotz Testwiederholung nicht geklärt werden.

Eine bessere Untersuchung der Zusammenhänge könnte sicherlich durch eine größere Anzahl von Probanden gewährleistet werden, was im vorliegenden Fall jedoch nicht möglich war, da weitere Einflussfaktoren durch die engen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich Ursache und Ausmaß des Wachstumshormonmangels ausgeschaltet werden sollten. Viele Kinder mit Wachstumshormonmangel wiesen jedoch eine Medikation oder eine assoziierte Erkrankung auf, so dass sie nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen werden konnten.

## 5 Zusammenfassung

Die Erforschung des Wachstumshormons mit seinen Effekten und Wirkmechanismen ist bei Weitem noch nicht abgeschlossen und von großer therapeutischer Bedeutung.

In dieser Studie sollte der Einfluss des Wachstumshormons auf die Fettoxidation untersucht werden. Dazu wurden sieben minderwüchsige Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren hinsichtlich der Veränderung der Körperkonstitution untersucht. Eine Veränderung des Fettstoffwechsels bzw. der Fettverbrennung innerhalb eines Therapiezeitraumes von drei Monaten wurde mittels des  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests mit einem oral applizierten, den Fettstoffwechsel repräsentierenden  $^{13}\text{C}$ -markierten Algen-Lipid-Gemisches untersucht.

Mögliche Einflussfaktoren wurden durch einen nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zusammengestellten konstanten Ernährungsplan, gleich bleibende körperliche Bewegung während der gesamten Zeit dieser Studie und identische Versuchsabläufe weitestgehend minimiert.

Es wurde festgestellt, dass bei Kindern in der Wachstumsphase durch das Wachstumshormon eine signifikante Erhöhung von Körpergröße, SDS und Körpergewicht erzielt werden kann. Der Body-Mass-Index blieb unter der Therapie gleich.

Der Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel konnte durch die Bestimmung der Lipide im Serum nicht nachgewiesen werden. Lediglich die HDL-Konzentrationen stiegen signifikant an. Eine eindeutige Aussage könnte man durch die Verlängerung des Beobachtungszeitraumes erreichen.

Der vermutete Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel konnte in den  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests nachgewiesen werden. Für die mittleren  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeiten und die prozentualen kumulativen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationen konnte ein signifikanter Anstieg nach 3-monatiger Wachstumshormonzufuhr im Vergleich zum Therapiebeginn nachgewiesen werden.

Es wurde gezeigt, dass die Untersuchung des Einflusses des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel mittels des  $^{13}\text{C}$ -markierten Algenlipidgemisches für den Fettstoffwechsel hervorragend geeignet ist. Außerdem stellt diese Methode im Bereich der Wachstumshormonforschung ein Novum dar.

Zudem fiel im Vergleich mit anderen Studien, die den Fettstoffwechsel mit dieser Methode untersuchten, auf, dass der Ausgangswert der mittleren kumulativen  $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit in der vorliegenden Studie unter dem mittleren Wert der zitierten Studien lag.

Es wurde diskutiert, ob dieses Ergebnis mit einem Unterschied im Fettsäuremetabolismus zwischen Kindern in der Wachstumsphase mit Wachstumshormonmangel und Erwachsenen erklärbar ist, oder ob die Heterogenität der Probanden hinsichtlich Alter, Größe und Gewicht für dieses Ergebnis ursächlich ist.

Diese Fragestellung konnte nicht eindeutig geklärt werden, so dass es empfehlenswert ist, weiterführende Untersuchungen mit einer homogenen Gruppe und vor allem mit einer größeren Anzahl von Probanden durchzuführen.

Des Weiteren sollten Unterschiede im Fettsäuremetabolismus zwischen erwachsenen Probanden und Kindern in der Wachstumsphase in weiteren Versuchen verifiziert werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Jores A, Nowakowski H: Praktische Endokrinologie. Thieme Verlag: Stuttgart,1976
2. Kiess W: Störungen des Wachstums. In: Pädiatrische Endokrinologie, Thieme Verlag: Stuttgart, 1999; 227-49
3. Haferkamp F: Psychologische Effekte und Compliance bei der Wachstumshormontherapie. In: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie, Palatium Verlag: Mannheim 2002,15-21
4. Wygold T: Psychosocial adaption to short stature- An indication for growth hormone therapy? Horm Res 2002;58(Suppl 3):20-3
5. Gilford zitiert bei Wüster Ch: Wachstumshormon (hGH)- Pathophysiologie und therapeutisches Potential; Uni-Med: Bremen 2001
6. Erdheim zitiert bei Wüster Ch: Wachstumshormon (hGH)- Pathophysiologie und therapeutisches Potential; Uni-Med: Bremen 2001
7. Long E: Anat Rec 1921;21:61
8. Jores A: Handbuch der Neurologie, Springer Verlag: 1937;271
9. Raben zitiert bei Wüster Ch: Wachstumshormon (hGH)- Pathophysiologie und therapeutisches Potential; Uni-Med: Bremen 2001
10. Lindholm J: Growth hormone: Historical notes. Pituitary 2006 Epub Apr 23
11. Wüster Ch.: Wachstumshormon (hGH)- Pathophysiologie und therapeutisches Potential; Uni-Med: Bremen 2001
12. Attanasio AF, Shalet SM: Growth hormone and the transition from puberty into adulthood. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:187-201
13. Reiter EO, Cutfield WS: Growth hormone deficiency: Puberty and final height. In: Growth hormone therapy in pediatrics-20 years of KIGS; Karger: Basel 2007:136-44
14. Sheppard MC: Growth hormone- from molecule to mortality. Clin Med 2004;4:437-40
15. Goldenberg N, Barkan A: Factors regulating growth hormone secretion in humans. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:37-55
16. Macgregor DJ, Leng G: Modelling the hypothalamic control of growth hormone secretion. J Neuroendocrinol 2005;17:788-803

17. Böhles H: Die metabolischen Wirkungen von Wachstumshormon. In: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie. Palatium Verlag: Mannheim 2002;1-8
18. Feldt-Rasmussen U: Metabolic effects of growth hormone. In: Growth hormone therapy in pediatrics-20 years of KIGS; Karger: Basel 2007:477-82
19. Flyvberg A, Khatir DS, Jensen LJ, Dagneaes-Hansen F, Gronbaek H, Rasch R: The involvement of growth hormone, insulin-like growth factors and vascular endothelial growth factor in diabetic kidney disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:3385-94
20. Colao A: Cardiovascular effects of growth hormone treatment: potential risks and benefits. *Horm Res* 2004;62(Suppl3):42-50
21. Zabransky S, Zabransky M: Ideopathischer Kleinwuchs. In: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie. Palatium Verlag: Mannheim 2002;131-47
22. Ranke MB, Schwarze CP, Schweizer R, Binder G: Ideopathischer Wachstumshormonmangel im Kindesalter. In: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie. Palatium Verlag: Mannheim 2002;25-38
23. Monson JP: Growth hormone therapy. Blackwell Science Oxford, 1999
24. Arbeitsgesellschaft/Sektion Pädiatrische Endokrinologie: Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie: STH- Mangel. Novo Nordisk Pharma GmbH, 06/00
25. Popii V, Baumann G: Laboratory measurement of growth hormone. *Clin Chim Acta* 2004;350:1-16
26. Strasburger CJ, Bidlingmaier M: How robust are laboratory measures of growth hormone status? *Horm Res* 2005;64 (Suppl 2):1-5
27. Kwan AY, Hartmann ML: IGF-I measurements in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007;10:151-7
28. Gasco V, Corneli G, Rovere S, Croce C, Beccuti G, Mainolfi A: Diagnosis of adult GH deficiency. *Pituitary* 2008;11:121-8
29. Rose SR: Growth hormone deficiency: Growth hormone tests and growth hormone measurements. In: Growth hormone therapy in pediatrics-20 years of KIGS; Karger: Basel 2007:38-46
30. Roberts B, Katzelson L: Approach to the evaluation of the GH/IGF-axis in patients with pituitary disease: which test to order. *Pituitary* 2007;10:205-11

31. Bettendorf M: Wachstumshormontherapie in der Pubertät. In: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie, Palatium Verlag: Mannheim ;41-7
32. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V: Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):149-54
33. Czernichow P: Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):137-40
34. Lustig RH: Optimizing growth hormone efficacy: an evidence-based analysis. *Horm Res* 2004;62(Suppl 3):93-7
35. Numa S: Fatty acid metabolism and its regulation. In: *New comprehensive biochemistry*. Vol 7; Elsevier: Amsterdam, 1984
36. Wolfe RR, Klein S: Assessment of the control of the triglyceride/fatty acid cycle. In: *Isotopes in pediatric nutritional and metabolic research*. Intercept: Hampshire 1980; 115-122
37. Löffler G, Petrides PE: *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Verlag: Berlin 2002
38. Kersten S: Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep* 2001;2:282-6
39. Eckart J, Wolfram G: *Stabile Isotope in der Ernährungsforschung*. Nichtenergetische Bedeutung von Fett. W. Zuckschwerdt Verlag: München, 1987
40. Braden B, Lembcke B, Caspary W: Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit <sup>13</sup>C-Atemtests. *Dtsch Arztebl* 2003;100:Ä 3376-81
41. Beylot M: Use of stable isotopes to evaluate the functional effects of nutrients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:734-9
42. Gerard Pons MD and Rey E, Pharm D: Stable isotopes labeling of drugs in pediatric clinical pharmacology. *Pediatrics* 1999;104(Suppl9):633-9
43. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Kindermann A, Koletzko S, Sauerwald T, Szitanyi P: The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. *Early Hum Dev* 1998;53 (Suppl):77-97
44. Symonds EL, Stamatiki K, Omari TI, Butler RN: A combined <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> breath test can be used to assess starch digestion and fermentation in humans. *J Nutr* 2004;134:1193-6

45. Cabre E, Hernandez-Perez JM, Fluvia L, Pastor C, Corominas A, Gassull MA: Absorption and transport of dietary long-chain fatty acids in cirrhosis: a stable-isotopes-tracing study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:692-701
46. Russell-Jones DL, Christ E, Cummings MH, Umpleby AM: The use of stable isotopes to unravel the hyperlipidemia of adult growth hormone deficiency. *Horm Res* 1997;48(Suppl 5):111-5
47. Keles T, Paust H, Knoblach G, Park W:  $^{13}\text{CO}_2$  retention in the breath test. In *Stable isotopes in pediatric nutritional and metabolic research*. Intercept: Hampshire 1980;279-287
48. Wetzel K, Fischer H:  $^{13}\text{C}$ -Atemtests in der medizinischen Forschung und der klinischen Diagnostik. Fischer Analysen Instrumente GmbH, 1. Aufl 2001
49. Wutzke K, Heine W, Köster D, Muscheites J, Mix M, Mohr C, Popp K, Wigger M: Metabolic effects of HAY's diet. *Isotopes Environ Health Stud* 2001; 37:227-37
50. Wutzke K, Radke M, Breuel K, Gurk S, Lafrenz JD, Heine WE: Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: A comparison between different  $^{13}\text{C}$ -labeled tracer substances. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1999; 29:148-54
51. Lorenz H: Der Einfluss von L-Carnitin auf die Fettoxidation, den Proteinturnover und die Körperzusammensetzung bei leicht übergewichtigen Erwachsenen. Dissertation: Universität Rostock, 2004
52. Heine W, Wutzke K: Zum Stand der Stoffwechselforschung mit  $^{15}\text{N}$ -und  $^{13}\text{C}$ -markierten Tracersubstanzen in der Kinderheilkunde. *Isotopes Environ Health Stud* 1993;29:117-24
53. Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Einheiten im Messwesen, Körperflüssigkeiten, Organe, Energiehaushalt, Ernährung. 8. Aufl. Ciba-Geigy: Basel 1985:1-252
54. Demmelmair H, Sauerwald T, Koletzko B, Richter T: New insights into lipid and fatty acid metabolism via stable isotopes. *Eur J Pediatr* 1997;156 (Suppl1):70-4
55. Palm F: Der Einfluß von L-Carnitin auf die Fettoxidation und die Körperzusammensetzung beim gesunden Erwachsenen. Dissertation: Universität Rostock, 2002
56. Wachter G: Das Infrarotspektrometer. *Angewandte Infrarotspektrometrie* 1995, Heft 26

57. Bedienungsanleitung für das 13/12 CO<sub>2</sub>-Atemtestgerät FANci2. Fischer Analysen Instrumente GmbH: Leipzig
58. Wutzke K, Lorenz H: The effect of L-carnitine on fat oxidation, protein turnover and body composition in slightly overweight subjects. *Metabolism* 2004;53:1002-6
59. Menden E: Die Ernährung. Mayers Lexikonverlag: Mannheim, 1990
60. Böhles H: Ernährungsstörungen im Kindesalter. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1991
61. Elmadfa I, Aign W, Muskat E, Fritzsche D: Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle, GU: München 2004/05
62. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L: Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:946-7
63. Engström BE, Burman P, Holdstock C, Karlsson A: Effects of growth hormone on ghrelin, leptin and adiponectin in GH deficient patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:5193-8
64. Koranyi J, Bosaeus I, Alpsten M, Bengtsson BA, Johannsson G: Body composition during GH replacement in adults- methodological variations with respect to gender. *Eur J Endocrinol* 2006;154:545-53
65. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Haggstrom M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, Kendall-Taylor P, Price DA, Jonsson P, Bakker B: Changes in height, weight and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5435-40
66. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertson-Wikland K, Ranke MB: Effect of growth hormone treatment on final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;Epub Mar 14
67. Martinelli CE, Sader MS, Previato JK, Figueira M, Rangel-Montenegro AP, Miraki-Moud F, Betancourth S, Moreira AC, Savage MO, Camacho-Hubner C: Final height in patients with idiopathic short stature and high growth hormone responses to stimulation tests. *Horm Res* 2007;67:224-30
68. Jorgensen JO, Norrelund H, Vahl N, Juul A, Shakkebaek NE, Christiansen JS: Continuation of growth hormone therapy versus placebo in transition-phase



- patients with growth hormone deficiency: impact on body composition, insulin sensitivity and thyroid function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl5):1355-60
69. Nielsen S, Möller N, Pedersen SB, Christiansen JS, Jorgensen JOL: The effect of long-term pharmacological antilipolysis on substrate metabolism in growth hormone-substituted GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:3274-8
  70. Simic-Schleicher G, Bratke H, Gätjen I: Metabolic short and long term effects of STH in children with isolated STH deficiency. Annual Meeting ESPE: Basel 2004
  71. Spina LD, Soares DV, Brasil RR, Lobo PM, Lucia Conceicao F, Vaisman M: Glucose metabolism and visceral fat in GH deficient adults: two years of GH replacement. *Pituitary* 2005;7:123-9
  72. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, Stovall M, Quin J, Heller G, Robison LL, Sklar CA: Factors that affect final height and change in height standard deviation scores of survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4422-7
  73. Hertel NT, Eklof O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipila I, Kaitila I, Bland J, Veimo D, Muller J: Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five year dose-response trial. *Acta Paediatr* 2005;94:1402-10
  74. Wit JM, Rekens-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF: Growth hormone treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 2005;146:10-1
  75. Mauras N, George D, Evans J, Milov D, Abrams S, Rini A, Welch S, Haymond MW: Growth hormone has anabolic effects in glucocorticoid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Metabolism* 2002;51:127-35
  76. Mauras N, Rini A, Welch S, Sager B, Murphy SP: Synergistic effects of testosterone and growth hormone on protein metabolism and body composition in prepubertal boys. *Metabolism* 2003;52:964-9

77. Shi J, Shekar RV, Balasubramanyam A, Ellis K, Reeds PJ, Jahoor F, Sharma MD: Short- and long-term effects of growth hormone replacement on protein metabolism in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5827-33
78. Schweizer R, Martin DD, Ziegler J, Johannesl, Ranke M: Muskelmasse und Fettmasse als Indikator für das Ansprechen auf Wachstumshormon bei Kindern mit Wachstumshormonmangel. 19.Jahrestagung der AG für Pädiatrie und pädiatrische Endokrinologie, Datteln/Recklinghausen 2002
79. Heffernan M, Summers RJ, Thorburn A, Ogru E, Gianello R, Jiang WJ, Ng FM: The effects of human GH and its lipolytic fragment (AOD9604) on lipid metabolism following chronic treatment in obese mice and  $\beta$ 3-AR knock-out mice. *Endocrinology* 2001;142:5182-9
80. Heffernan MA, Thorburn AW, Fam B, Summers R, Conway-Campbell B, Waters MJ, Ng FM: Increase of fat Oxidation and weight loss in obese mice caused by chronic treatment with human growth hormone or a modified c-terminal fragment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1442-9
81. Kavaya C, Mekala MD, Nicolas A: Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults- a metaanalysis. *J Endocrinol Metabol* 2008;10:1357
82. Strasburger CJ: Effekte von Wachstumshormon im Erwachsenenalter. Dissertation: Ludwig- Maximilians- Universität München, 1999
83. Gleeson H, Barreto ES, Salvatori R, Costa L, Oliveira CR, Pereira RM, Clayton P, Aguiar-Oliveira MH: Metabolic effects of growth hormone replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol* 2007;66:466-74
84. Loomba-Albrecht LA, Styne DM: Effect of puberty on body composition. *Curr opin Endocrin Diabetes Obes* 2009;16:10-5
85. Brandou F, Savy-Pacaux AM, Marie J, Brun JF, Mercier J: Comparisan of the type of substrate oxidation during exercise between pre and post pubertal markedly obese boys. *Int J Sports Med* 2006;27:407-14
86. Kostyak JC, Kris-Etherton P, Bagshaw D, DeLany JP, Farrell P: Relative fat oxidation is higher in children than adults. *J Nutrition* 2007;6:9
87. Mensink M, Blaak EE, Wagenmakers AJ, Saris WH: Lifestyle intervention and fatty acid metabolism in glucose- intolerant subjects. *Obesity Research* 2005;13:1354-62

88. Emken EA: Stable isotope approaches, applications and issues related to polyunsaturated fatty acid metabolism studies. *Lipids* 2001;36:965-73
89. McCloy U, Ryan MA, Pencharz PB, Ross RJ, Cunnane SC: A comparison of the metabolism of eighteen-carbon <sup>13</sup>C-unsaturated fatty acids in healthy women. *J Lipid Research* 2004;45:474-85.
90. Paust H, Keles T, Park W, Knoblach G: Fatty acid metabolism in infants. In: *Stable isotopes in pediatric nutritional and metabolic research*. Intercept: Hampshire 1980
91. Müller DM, Seim H, Kiess W, Löster H, Richter T: Effects of oral L-carnitine supplementation on in vivo long-chain fatty acid oxidation in health adults. *Metabolism* 2002;51:1389-91
92. Schoemaker RC, Buijs MM, Pijl H, Burggraaf J, Cohen AF: Modeling the influence of growth hormone on lipolysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002;29:157-70
93. Lucidi P, Parlantini N, Piccioni F, Santeusanio F, de Feo P: Short-term treatment with low doses of recombinant human GH stimulates lipolysis in visceral obese man. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:3105-9
94. Christ ER, Cummings MH, Jackson N, Stolinski M, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Sönksen PH, Russel-Jones DL, Umpley AM: Effects of growth hormone replacement therapy on low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in adult patients with GH- deficiency: A stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89:1801-7
95. Hannon TS, Danadian K, Suprasongsin C, Arsalanian SA: Growth hormone treatment in adolescent males with idiopathic short stature: Changes in body composition, proetein, fat and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;98:3033-9

## 7 Thesen

1. Das Wachstumshormon spielt eine zentrale Rolle in der Regulation vieler Hormone und somit auch in einer Vielzahl metabolischer Prozesse.
2. Das täglich applizierte Wachstumshormon führt zu einer Zunahme von Körpergröße, SDS und Körpergewicht.
3. Der Body-Mass-Index ist kein repräsentativer Marker für die Wirkung des Wachstumshormons für die Körperkonstitution.
4. Die Wirkung des Wachstumshormons auf die Körperfettmasse unterscheidet sich bei Kindern in der Wachstumsphase von jener bei Erwachsenen.
5. Das Wachstumshormon führt zu einem Anstieg der HDL-Serumkonzentrationen.
6. Die Gabe des Wachstumshormons führt zu keiner signifikanten Veränderungen von LDL, Triglyceriden und Cholesterin.
7. Den Einfluss des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel kann man mittels eines  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtestes unter Zuhilfenahme eines aus gesättigten und ungesättigten universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Fettsäuren zusammengesetzten Algen-Lipid-Gemisches untersuchen.
8. Der Abbau des Tracers, dem universell  $^{13}\text{C}$ -markierten Algen-Lipid-Gemisch, wird durch eine Vielzahl von Stoffwechselwegen beeinflusst.
9. Das verwendete universell  $^{13}\text{C}$ -markierte Algen-Lipid-Gemisch ist für den Fettstoffwechsel repräsentativ und ein Novum in der Wachstumshormonforschung.

10. In der vorliegenden Studie an sieben minderwüchsigen Kindern im Alter von 6-14 Jahren zeigte sich ein signifikanter Anstieg der kumulativen prozentualen  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationen vor Wachstumshormongabe und nach 3-monatiger Wachstumshormontherapie mit Genotropin®.
11. Die Ergebnisse des  $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtestes wiesen für die einzelnen Probanden zum Teil große Unterschiede auf.
12. Diese Tendenz könnte durch die Untersuchung des Einflusses des Wachstumshormons auf den Fettstoffwechsel an einer größeren, homogenen Probandengruppe bestätigt werden.
13. Die Beobachtung sollte für eine Beurteilung des Einflusses von Wachstumshormon auf das Längenwachstum und die Änderung der Körperkonstitution über eine längere Zeitspanne erfolgen.
14. Durch einen aufgestellten Ernährungsplan mit konstanter Nährstoffzufuhr nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und gleich bleibender körperlicher Betätigung konnte eine Beeinflussung des Ergebnisses reduziert werden.
15. Mögliche Unterschiede in der Fettoxidation zwischen Kindern im Wachstumsalter und Erwachsenen sollten weitergehend untersucht werden.

## Abbildungsverzeichnis

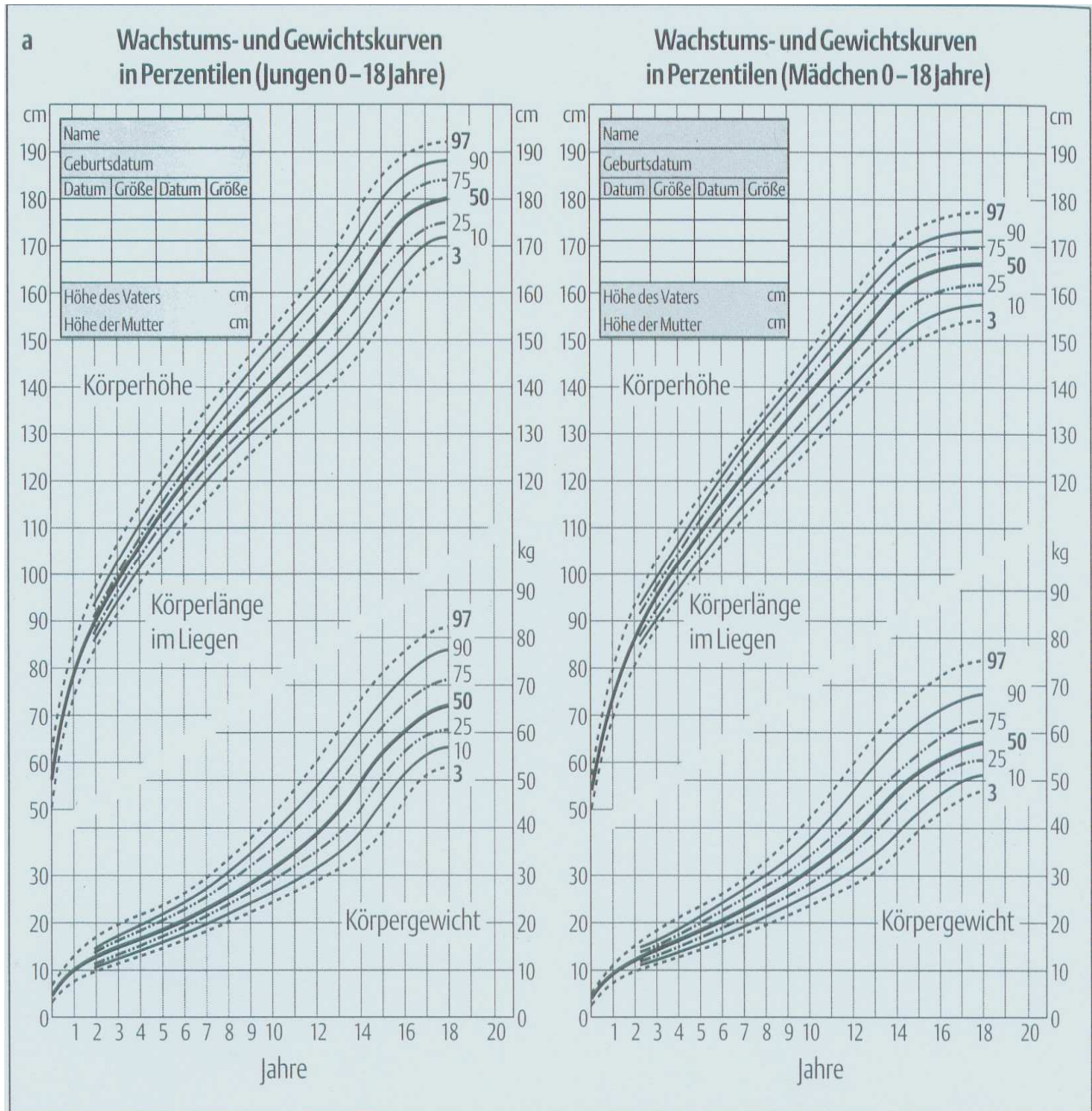
1.	Molekularstruktur des Wachstumshormons (nach 2)	5
2.	Regulation der Wachstumshormonsekretion	7
3.	Knochenalter und Alter der Probanden	21
4.	Prozentuale Zusammensetzung des Algen-Lipid-Gemisches	26
5.	Mittlere Körpergröße der Probanden	34
6.	Mittlerer Standard Deviation Score aller Probanden	35
7.	Mittleres Körpergewicht aller Probanden	36
8.	Mittlerer Body-Mass-Index aller Probanden	36
9.	Serumkonzentrationen von HDL, LDL, Cholesterin und Triglyceriden	37
10.	Mittlere $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeiten aller Probanden	38
11.	Mittlere kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden	39
12.	Endwerte der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden	40
13.	Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation verschiedener Studien	50

## Tabellenverzeichnis

1.	Klinische Anwendungsgebiete des <sup>13</sup> C-Atemtests	17
2.	Darstellung von Größe und Gewicht der Probanden vor GH-Therapie	21
3.	Ergebnisse der Stimulationstests	22
4.	Ergebnisse der Bestimmung von IGF-I und IGF-BP 3	22
5.	Geburtsangaben der Probanden	23
6.	Größe der Eltern und Zielgröße der Probanden	23
7.	Referenzwerte für die tägliche Nährstoffzufuhr	31
8.	Zusammenfassung von Studien über Wirkungen des Wachstumshormons	43

# Anhang

## Wachstums- und Gewichtskurven in Perzentilen für Mädchen und Jungen von 0-18 Jahren (nach 11)





## Altersmäßige Lebensmittelverzehrsmengen in einer optimierten Mischkost für Jungen

herausgegeben vom Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund

Alter	Jahre	1	2-3	4-6	7-9	10-12	13-14	15-18
Energie	kcal/d	950	1100	1450	1800	2150	2700	3100

### ***empfohlene Lebensmittel (≥90% der Gesamtenergie)***

#### **Reichlich**

Getränke	g/d	600	700	800	900	1000	1300	1500
Brot/Getreide	g/d	80	120	170	200	250	300	350
Kartoffel/Nudeln/Reis	g/d	80	100	130	150	180	250	280
Gemüse	g/d	120	150	200	220	250	300	350
Obst	g/d	120	150	200	220	250	300	350

#### **Mäßig**

Milchprodukte	ml/d	300	330	350	400	420	450	500
Fleisch/Wurst	g/d	30	35	40	50	60	75	85
Eier	St./Woche	1-2	1-2	2	2	2-3	2-3	2-3
Fisch	g/Woche	50	70	100	150	180	200	200

#### **Sparsam**

Öl/Margarine/Butter	g/d	15	20	25	30	35	40	45
---------------------	-----	----	----	----	----	----	----	----

### ***geduldete Lebensmittel (≤10% der Gesamtenergie)***

max. Energiemenge	kcal/d	90	110	140	180	210	270	310
-------------------	--------	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

## Ernährungsprotokoll für den Versuchstag

<u>Ernährungsprotokoll</u>						
Name:						
Vorname:						
Geburtsdatum:						
Gewicht:						
Größe:						
		kcal	kJ	Protein	Fett	Kohlenhydrate
Frühstück:						
2. Frühstück						
Mittagessen						
Vesper						
Abendbrot						
Summe						
Sollwert						

## Angaben der Probanden

Proband	1	2	3	4	5	6	7
Alter [Jahre]	8	14	10	11	6	8	6
Knochenalter [Jahre]	6,5	12,5	8	10,5	5	5	4,6

## Stimulationstests

Insulintest [ng/ml]	2,9	9,0	2,6	5,5	8,7	5,3	4,9
Clonidintest [ng/ml]	17,6		3,6	11,0	20,0		
Glucagontest [ng/ml]						11,0	

## Laborchemische Untersuchungen

IGF-I [ $\mu\text{g/l}$ ]	<25	145,0	30,6	84,4	85,7	140,0	49,3
IGF-BP3 [ $\mu\text{g/l}$ ]	2,1	5,4	2,0	4,3	2,8	4,2	2,6

## Geburtsangaben

SS-Dauer [Wochen]	40	40	41	33	40	40	34
Geburtsgewicht [g]	3200	3400	3210	2480	2625	3410	2020
Geburtsgröße [cm]	49	48	49	48	47	52	43
Besonderheiten							2. Zwilling

## Elterngröße

Größe des Vaters [cm]	164	174	178	168	171	170	178
Größe der Mutter [cm]	153	153	165	156	160	158	167
Mittlere Elterngröße [cm]	158	163	171	162	165	164	172

## Messwerte für Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index und Standard Deviation Score

Proband	1	2	3	4	5	6	7
<b>Grösse [cm]</b>							
vor GH	109,1	142,7	121,1	132,6	101,7	118,5	106,0
nach GH	111,9	145,5	124,0	134,6	104,0	121,9	107,0
<i>Differenz</i>	2,8	2,8	2,9	2,0	2,3	3,4	1,0
<b>Gewicht [kg]</b>							
vor GH	17,2	33,1	24,0	26,2	14,6	22,8	15,3
nach GH	17,2	35,8	24,1	27,2	16,0	24,6	15,6
<i>Differenz</i>	0,0	2,7	0,1	1,0	1,4	1,8	0,3
<b>BMI [kg/cm<sup>2</sup>]</b>							
vor GH	14,5	16,3	16,4	14,9	14,1	16,2	13,6
nach GH	13,7	16,9	15,7	15,0	14,8	16,6	13,6
<i>Differenz</i>	0,8	-0,3	0,7	-0,1	-0,7	-0,4	0,0
<b>SDS</b>							
vor GH	-3,62	-2,42	-3,06	-1,88	-3,23	-1,96	-2,34
nach GH	-3,13	-2,09	-2,59	-1,58	-2,75	-1,36	-2,13
<i>Differenz</i>	-0,49	-0,33	-0,07	-0,30	-0,48	-0,60	-0,21

## Serumkonzentrationen der Fette

Proband	1	2	3	4	5	6	7
<b>Chol</b>							
<b>[mmol/l]</b>							
vor GH	4,60	4,50	4,50	4,40		3,6	
nach GH	5,00	4,10	4,58	4,30	4,00	3,9	3,50
<b>TG</b>							
<b>[mmol/l]</b>							
vor GH	0,46	0,30		1,75	0,36	0,56	
nach GH	0,23	0,39	1,13	0,93	0,40	0,94	0,23
<b>HDL</b>							
<b>[mmol/l]</b>							
vor GH	1,31	2,25	1,25	1,52	1,62	1,34	
nach GH	1,64	2,15	1,40	1,66	1,80	1,22	1,26
<b>LDL</b>							
<b>[mmol/l]</b>							
vor GH	2,83	1,75	2,85	2,48	1,78	2,19	
nach GH	3,80	1,49	2,85	2,28	1,68	2,11	2,11

## <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Häufigkeiten in [DOB]

### Messwerte vor GH

Zeit[h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7
0,5	1,00	0,80	1,60	0,32	0,51	0,02	0,30
1,0	0,80	0,10	2,30	0,36	0,80	0,04	1,10
1,5	1,10	0,70	2,50	1,22	0,98	-0,08	1,10
2,0	2,00	0,80	2,80	2,00	2,19	0,44	2,80
2,5	1,60	0,90	2,70	2,21	2,29	0,38	4,20
3,0	2,00	0,90	2,10	2,36	7,42	0,07	3,70
3,5	3,20	1,00	2,60	2,79		0,94	3,40
4,0	6,00	0,60	2,50	2,94	5,28	2,20	3,40
4,5	8,00	0,80	2,40	2,93	4,66	2,29	2,80
5,0	7,80	1,30	2,10	3,27	3,69	2,46	2,20
5,5	6,80	1,20	2,10	3,29	3,12	2,70	2,60
6,0	6,60	1,70	1,80	3,37	3,08	2,78	2,50
6,5	8,30	2,30	2,30	3,19	3,13	3,01	1,40
7,0	9,40	2,20	2,00	3,21	2,98	3,06	1,90
7,5	7,00	2,30	1,80	3,31	2,89	3,15	1,90
8,0	4,60	2,50	1,60	3,18	2,99	3,13	2,90
8,5	2,50	2,20	2,00	2,81	2,90	1,27	3,90
9,0	2,40	2,60	1,90	2,62	2,95	2,32	3,60
9,5	2,55	3,10	2,10	2,73	2,71	1,13	
10,0	2,70	3,50	1,80	2,82	2,54	1,38	
10,5		6,90	1,90	2,61	2,26	0,84	
11,0		8,50	1,80	2,46	2,13	0,54	

### Messwerte nach GH

Zeit[h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7
0,5	0,70	0,60	3,00	0,40	0,30	0,50	0,80
1,0	1,50	1,30	4,10	0,40	1,00	0,40	1,60
1,5	3,10	1,00	5,60	0,40	1,00	1,20	3,20
2,0	4,70	1,60	8,90	0,70	6,30	0,50	3,00
2,5	4,40	1,90	8,50	0,50	6,30	0,70	3,80
3,0	3,70	2,50	6,70	1,30	5,50	2,00	3,50
3,5	3,40	2,90	5,00	0,20	5,40	3,30	2,90
4,0	2,30	3,50	4,10	1,10	5,30	3,95	2,60
4,5	3,70	3,30	2,50	1,60	5,20	4,60	5,10
5,0	2,20	4,00	1,90		4,50	8,00	3,60
5,5	1,30	3,30	1,80		4,10	11,90	2,50
6,0	1,90	3,60	1,40		3,30	10,10	3,30
6,5	0,80	4,00	1,60	4,70	3,50	7,40	5,10
7,0	1,10	3,10	1,70	5,50	3,60	5,00	4,40
7,5	1,60	3,20	1,40	5,00	3,10	3,30	3,50
8,0	1,00	3,60	1,50		2,00	3,00	2,10
8,5	0,60	3,50	1,60		2,40	2,90	1,70
9,0	0,70	4,20	1,40	4,00	3,20	2,50	0,90
9,5	0,30	3,60	1,30	4,10	1,20	1,90	1,00
10,0	0,10	5,20	1,10	4,70	1,20	2,00	1,00
10,5	0,30	4,70	1,50	4,40	0,80	2,30	
11,0	0,90	5,70	1,20	4,00	0,70	2,50	

## Kummulative prozentuale <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>- Exhalation in [%]

### Messwerte vor GH

Zeit[h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7
0,5	0,09	0,06	0,13	0,03	0,05	0,00	0,03
1,0	0,26	0,13	0,45	0,08	0,17	0,01	0,16
1,5	0,43	0,19	0,85	0,21	0,34	0,00	0,37
2,0	0,72	0,30	1,28	0,47	0,65	0,03	0,75
2,5	1,05	0,43	1,73	0,82	1,08	0,10	1,42
3,0	1,38	0,57	2,13	1,19	2,01	0,14	2,18
3,5	1,85	0,72	2,52	1,62		0,22	2,86
4,0	2,70	0,84	2,93	2,08	4,45	0,49	3,51
4,5	3,98	0,94	3,34	2,56	5,41	0,86	4,11
5,0	5,43	1,10	3,71	3,07	6,21	1,26	4,59
5,5	6,77	1,29	4,05	3,61	6,86	1,69	5,05
6,0	8,00	1,52	4,37	4,16	7,46	2,15	5,54
6,5	9,37	1,82	4,71	4,69	8,05	2,63	5,91
7,0	10,99	2,16	5,06	5,22	8,64	3,14	6,23
7,5	12,50	2,51	5,38	5,75	9,20	3,66	6,59
8,0	13,56	2,87	5,65	6,28	9,77	4,18	7,05
8,5	14,21	3,23	5,95	6,77	10,33	4,55	7,71
9,0	14,66	3,59	6,27	7,22	10,90	4,85	8,43
9,5	15,12	4,03	6,60	7,66	11,44	5,13	
10,0	15,60	4,53	6,92	8,11	11,94	5,34	
10,5		5,32	7,22	8,55	12,40	5,53	
11,0		6,50	7,53	8,97	12,82	5,64	

### Messwerte nach GH

Zeit[h]	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5	Proband 6	Proband 7
0,5	0,07	0,04	0,25	0,03	0,03	0,04	0,08
1,0	0,27	0,18	0,84	0,10	0,15	0,10	0,31
1,5	0,70	0,35	1,64	0,16	0,34	0,22	0,76
2,0	1,42	0,54	2,84	0,25	1,02	0,35	1,36
2,5	2,27	0,80	4,28	0,35	2,19	0,44	2,01
3,0	3,02	1,12	5,54	0,50	3,29	0,64	2,70
3,5	3,68	1,52	6,51	0,62	4,30	1,03	3,32
4,0	4,21	1,99	7,26	0,72	5,30	1,56	3,84
4,5	4,77	2,49	7,80	0,94	6,28	2,20	4,58
5,0	5,32	3,03	8,17		7,18	3,13	5,41
5,5	5,65	3,56	8,47		7,98	4,60	5,99
6,0	5,94	4,07	8,74		8,67	6,23	6,54
6,5	6,20	4,63	8,99	3,00	9,31	7,52	7,35
7,0	6,37	5,15	9,26	3,83	9,97	8,44	8,25
7,5	6,62	5,61	9,52	4,68	10,59	9,05	9,01
8,0	6,87	6,11	9,76		11,07	9,52	9,54
8,5	7,01	6,63	10,01		11,48	9,95	9,91
9,0	7,13	7,20	10,26	6,88	12,00	10,35	10,16
9,5	7,23	7,77	10,49	7,54	12,41	10,68	10,34
10,0	7,27	8,42	10,68	8,25	12,63	10,97	10,53
10,5	7,30	9,15	10,90	8,99	12,82	11,28	
11,0	7,41	9,91	11,12	9,68	12,96	11,64	

Diese Studie der Universitätskinder- und Jugendklinik Rostock wurde im Rahmen eines Drittmittelforschungsauftrages von der Firma Pharmacia, Erlangen, in Höhe von 12.000 Euro gefördert.



## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht verwendet habe.

Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den 11. Mai 2009

-----

Ramona Dummer

# Lebenslauf

## Angaben zur Person

Name: Ramona Dummer  
Geburtsdatum: 19.12.1978  
Geburtsort: Rostock  
Nationalität: deutsch

## Schulbildung

1985-1991 German-Titow-Oberschule Rostock  
1991-1995 Goethegymnasium Rostock  
1995-1997 Christophorus-Gymnasium Rostock

## Beruflicher Werdegang

1997-1999 Studium der Volkswirtschaftslehre an der Universität Leipzig  
1999 -2005 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock  
12/2005 Approbation Humanmedizin  
01/2006-11/ 2006 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der HELIOS-Klinik Schwerin  
12/2006- 04/ 2007 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin der Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten  
seit 05/2007 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock

## **Danksagung**

Ich danke Frau OÄ Dr. Mix und Herrn Prof. Dr. Wutzke für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Unterstützung und Beratung.

Frau Genzel und Frau Schläfke danke ich für ihre große Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Ich danke allen Kindern, die an dieser Studie mitgewirkt haben und ihren Familien für die Hilfe bei der Durchführung der Versuchsreihen.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für den Beistand.