

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Göbel
Betreuer: Dr. med. Hans-Jürgen Laws

**Minderwuchs nach hämatopoetischer
Stammzelltransplantation
Evaluation von sicheren und möglichen Ursachen unter
präventiven Aspekten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Turin

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Göbel

Korreferent: Dr. med. Guido Kobbe

Inhaltsverzeichnis	Seite	
1.	Einführung	4
1. 1.	Wachstumsstörungen nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HST)	4
1. 2.	Physiologisches Wachstum	4
1. 2. 1.	Phasen des Wachstum	4
1. 2. 2.	Regulation des Wachstums	5
1. 2. 2. 1.	Endokrinium	5
1. 2. 2. 2.	Geschlecht	7
1. 3.	Wachstumsstörungen	8
1. 3. 1.	Transplantation der hämatopoetischen Stammzellen (HST)	8
1. 3. 2.	Komplikationen der HST	9
1. 3. 2. 1.	Frühkomplikationen der HST	9
1. 3. 2. 2.	Spätkomplikationen der HST	9
1. 3. 3.	Chemotherapie	11
1. 3. 4.	Bestrahlung / TBI	12
1. 3. 5.	Andere Faktoren	12
2.	Patientengruppen und Methoden	13
2. 1.	Patientenkollektiv	13
2. 2.	Methoden	20
3.	Statistik	22
4.	Ergebnisse	24
4. 1.	Körperlänge	25
4. 2.	Gewicht	25
4. 3.	Einflussgrößen	27
4. 4.	Diagnostika	31
4. 5.	Zeitlicher Verlauf des Wachstums	32
5.	Diskussion	36
6.	Zusammenfassung	47
7.	Literaturverzeichnis	48
8.	Anhang	72
9.	Lebenslauf	81
10.	Danksagung	82

1. Einführung

1. 1. Wachstumsstörungen nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HST)

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HST) stellt derzeit eine potentiell kurative Therapieform unterschiedlicher hämatologischer und onkologischer Erkrankungen dar. Allerdings können mit besseren Überlebenschancen häufig vielfältige Therapienebenwirkungen vergesellschaftet sein. Zu den möglichen Komplikationen der HST zählen unter anderem Wachstumsstörungen.

In der Literatur werden verschiedene Ursachen einer Wachstumsstörung im Verlauf nach HST diskutiert. Zu den potentiell das Wachstum beeinträchtigenden Faktoren zählen die Art der Grunderkrankung, primärer Minderwuchs, Bestrahlung und Chemotherapie vor Einleitung der HST, Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie, aber auch diverse spät auftretende Komplikationen der HST, wie chronische Graft- versus-Host- Disease (cGvHD), Beeinträchtigungen einzelner Organe bzw. Organsysteme. Hierbei handelt es sich um die endokrinen Organe, wie Schilddrüse, Gonaden mit entsprechenden neuroendokrinen Regelkreisen, Innere Organe, wie Lunge, Herz, Niere, Milz, Leber, Pankreas und Peritoneum sowie der Knochenstoffwechsel.

Der Einfluss dieser Faktoren auf das Wachstum und das Auftreten von Wachstumsstörungen in der Studiengruppe nach HST wird in der Arbeit diskutiert. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Auftretens von Wachstumsstörungen und deren möglichen Ursachen nach der HST.

1. 2. Physiologisches Wachstum

1. 2. 1. Phasen des Wachstums

Das Wachstum lässt sich in eine pränatale Phase von der Befruchtung bis zum Ende der 40. Schwangerschaftswoche, Phase zwischen der Geburt und der Pubertät sowie in die Pubertätsphase einteilen.

Unter dem postnatalen Wachstum wird im Allgemeinen die Zunahme von Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang und die Veränderung der Körperproportionen sowie die Entwicklung komplexer motorischer, geistiger und sozialer Funktionen verstanden.

Die Wachstumsgeschwindigkeit ist im ersten Jahr mit etwa 30cm am größten und nimmt dann bis zur Pubertät kontinuierlich ab. Die Gewichtszunahme ist ein

wesentlicher Indikator für das körperliche Gedeihen eines Kindes, deren Geschwindigkeit ist in den ersten 3 Lebensmonaten mit 25-30g /Tag am höchsten und nimmt dann bis zum 3. Lebensjahr ab. Sie erreicht dort den Tiefpunkt mit etwa 2 kg / Jahr und steigt anschließend kontinuierlich bis zur Pubertät wieder an. In der Pubertät, die in etwa 2 Jahre dauert, kommt es zum 2. Gipfel der Wachstumsgeschwindigkeit (Pubertätswachstumsspur), bei Mädchen mit etwa 11- 13 Jahren und bei Jungen mit etwa 12- 15 Jahren. Anschließend sistiert das Körperwachstum. Außerdem kommt es in der Pubertätsphase auch zur Reifung der Geschlechtsorgane, zur geschlechtsspezifischen Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale und zur Änderung der Körperproportionen (132). Je früher die Pubertät begonnen hat, desto früher wird das Längenwachstum abgeschlossen.

Das Wachstum eines Kindes kann postnatal objektiv durch Messen von Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang als die wichtigsten Parameter bestimmt werden. Die zugehörigen altersentsprechenden Normwerte lassen sich aus Tabellen und Kurven entnehmen, wobei geschlechtsspezifische und evtl. ethnische Unterschiede zu berücksichtigen sind (132).

1. 2. 2. Regulation des Wachstums

Die Regulation des physiologischen Wachstums wird durch das Endokrinium, vertreten durch das Wachstumshormon (growth hormone GH; Somatotropes Hormon STH), Somatomedine oder Insulin like growth factors (IGFs) sowie durch metabolisch wirksame Hormone wie z. B. Insulin, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone und Sexualhormone, bestimmt. Ebenso haben das Geschlecht, genetische Faktoren wie z.B. Körpergröße der Eltern, das Nahrungsangebot aber auch das soziale Milieu und Krankheiten einen Einfluss auf das Wachstum (94, 124, 132).

1. 2. 2. 1. Endokrinium

Das Wachstumshormon (GH; growth hormone; STH, Somatotropes Hormon) wird im Blut an GH-Bindungsprotein (GHBP) gebunden und durch dieses transportiert und gespeichert. Dieses intravaskuläres Hormonreservoir wird die GH-Oszillationen (durch pulsatile GH-Sekretion hervorgerufen) gedämpft. Die Regulation der pulsatilen GH-Synthese in der Adenohypophyse erfolgt durch die hypothalamischen Faktoren growth hormone releasing hormone (GHRH) und somatotropin release inhibiting factor; Somatostatin (SRIF). Die Sekretion wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Sekretionsfördernd wirken z. B. Hypoglykämie, Schilddrüsenhormone und Sexualhormone.

Hemmend dagegen vor allem IGF-I, hohe Glukokortikoidkonzentrationen, Somatomedine oder Insulin like growth factors (IGFs) (8, 13, 33).

Es handelt sich dabei um Polypeptidketten, die von der Leber und von anderen Geweben unter dem Einfluss von GH gebildet werden. Über IGF- I wird die Wirkung des GH in den Zielorganen vermittelt. Plasmakonzentration von IGF- I ist stark vom GH abhängig. IGFs werden im Blut an spezielle Bindungsproteine (IGFBPs) gebunden, es überwiegt das IGFBP-3, das vor allem zur Regulierung der IGF-I und II dient.

Die beiden Faktoren (IGF-I und IGFBP-3) dienen zur Diagnostik von Wachstumsstörungen, da sie stabile zirkadiane Konzentrationen aufweisen (im Gegensatz zu dem GH) und stark GH-abhängig sind. Dabei reichen in der Regel Einzelmessungen aus, um die GH- Sekretion abzuschätzen (22, 129, 151).

Allerdings werden die Serum- Spiegel von IGF- I und IGFBP-3 von mehreren Faktoren beeinflusst. Zum einen sind die Normwerte sehr stark altersabhängig, zum anderen führen beispielsweise Malnutrition, Malabsorption, Hypothyreose, Lebererkrankungen, unbehandelter Diabetes mellitus, chronisch- entzündliche Erkrankungen, maligne Erkrankungen und Polytrauma zu erniedrigten Werten.

Demgegenüber führen die Pubertas praecox, chronische Niereninsuffizienz und Adipositas- zu erhöhten Serum- IGF -und IGFBP-3-Spiegeln (22, 29, 31).

Somit ist die Interpretation der IGF -und IGFBP-3-Spiegel-Abweichungen nur in Kenntnis und Berücksichtigung der Vor -bzw. Grunderkrankungen aussagekräftig.

GH und IGFs stimulieren und kontrollieren mit ihren anabolen und mitogenen Wirkungen das Wachstum. Nach der Effektortheorie soll das Wachstum erfolgen durch die Stimulation der Vorläuferzellen in den Epiphysenfugen (direkt durch GH und indirekt durch die Erhöhung der Empfindlichkeit für IGF-I oder eine Zunahme der lokalen IGF-I -Bildung). Wachstumshormon stimuliert Chondrogenese und Myogenese. Verminderte oder vermehrte Sekretion bzw. ein inadäquates Ansprechen der Gewebe auf ihre Wirkung spielen dabei eine wichtige Rolle in der Genese der Wachstumsstörungen (151, 173).

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) stimulieren den gesamten Metabolismus des Körpers. Sie fördern bei Kindern das körperliche Wachstum zum einen über die Stimulierung der GH- Synthese in der Hypophyse, zum anderen über eine direkte Wirkung auf den Knochen, möglicherweise durch Polypeptidwachstumsfaktoren, wie z. B. IGF. Außerdem sind sie für die kindliche Hirnentwicklung unentbehrlich (9, 17).

Thyreotrope Stimulierende Hormone (TSH) wird in der Adenohypophyse unter dem Einfluss des Thyreotropen Releasing Hormons (TRH) und vom Thyreotropin-Release-Inhibiting-Hormon (TRIH), welches mit dem

Somatostatin identisch ist, gebildet und ausgeschüttet. Es stimuliert die Schilddrüse zur Synthese und Ausschüttung von Thyroxin und Trijodtyronin.

Die Glucocorticoide hemmen die Kollagensynthese, Osteocalcinsynthese im Knochen und stimulieren die osteoklastische Aktivität, außerdem beeinflussen sie negativ die Wirkung von IGF-I und unterdrücken die Wachstumshormonsekretion, was bei den dauerhaft erhöhten Blutspiegeln zur Störung des Knochen- und Bindegewebsstoffwechsels sowie zum Wachstumshormonmangel führen kann und sich auf das Wachstum negativ auswirkt. (49, 60, 92, 94)

Insulin ist notwendig für ein normales Wachstum. Das Wachstumshormon zeigt in Abwesenheit von Insulin nur geringe oder gar keine Wirkung, dieser Zusammenhang wird beispielsweise im Hypoglykämietest ausgenutzt um dadurch das Wachstumshormon zu stimulieren. Außerdem stimuliert Insulin die Proteinbiosynthese durch Induktion der Enzyme und übt seine Wirkung über die Rezeptoren aus, die zu den insulinähnlichen Wachstumsfaktoren gehören (IGFs). Diese Insulineffekte lassen sich im Gegensatz zu den anderen Insulinwirkungen erst nach Stunden bis Tagen nachweisen.

Die Sexualhormone werden in Gonaden (Testes bzw. Ovar) gebildet, aber auch in der Nebennierenrinde und in der Plazenta. Sie unterliegen der hypothalamo-hypophysären Regulation. Sexualhormone haben neben den geschlechtspezifischen Wirkungen auf die Ausbildung und Funktion der Geschlechtsorgane auch geschlechtunspezifische Wirkungen auf das Allgemeinstoffwechsel und auf das Verhalten. Unter dem Einfluss von Androgenen kommt es vor allem in der Pubertät zum männlichen Muskel- und Skelettwachstum (anabole Wirkung). Die Wirkung der Androgene auf das Knochengewebe ist dosisabhängig. Niedrige präpubertäre Konzentrationen bewirken Proliferation des Epiphysenknorpels (präpubertärer Wachstumsschub), höhere Konzentrationen fördern Kalzifizierungsprozesse, führen aber auch zur einem Schluss der Epiphysenfugen (65).

1. 2. 2. 2. Geschlecht

Während die Kinder unabhängig vom Geschlecht in den ersten Jahren ähnlich schnell wachsen, kommt es aufgrund der früheren Pubertät bei Mädchen mit etwa 11- 13 Jahren eher zum Sistieren des Längenwachstums als bei Jungen (mit etwa 12- 15 Jahren) (49, 120, 121, 123).

1. 3. Wachstumsstörungen

Als Wachstumsstörung wird ein zu geringes oder ein gesteigertes (Akzeleration) Wachstum eines Kindes definiert. Eine Wachstumsstörung kann sich durch Kleinwuchs (die Körpergröße liegt unter der 3. Perzentile bzw. Unterschreiten des Normwertes um mehr als 2 SD) oder Wachstumsstillstand (individuelle Wachstumskurve kreuzt die entsprechenden Normperzentilen) äußern und hat eine multifaktorielle Ätiologie. Wachstumsstörungen sind im Zusammenhang mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen, vor allem als Folge der eingreifenden Therapiemethoden, wie unter Einfluss verschiedener Faktoren wie Radio- und Chemotherapie sowie einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation mehrfach beschrieben (72, 92, 118).

1. 3. 1. Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HST)

Bei unterschiedlichen onkologischen aber auch nicht onkologischen Erkrankungen ist eine Heilung nur dadurch zu erzielen, dass die kranken bzw. geschädigten Zellen im Knochenmark durch gesunde Zellen ersetzt werden. Dieses wird durch die hämatopoetische Stammzelltransplantation erreicht.

Zur Auswahl des bestmöglichen Spenders wird bei der allogenen HST die HLA-Typisierung herangezogen. Derzeit sollen Spender und Empfänger in mindestens 9 von 10 HLA-Merkmalen übereinstimmen.

Als Vorbereitung für die HST wird eine Konditionierung durchgeführt, mit dem Ziel die noch vorhandenen malignen Zellen zu zerstören. Zusätzlich soll eine immunsupprimierende Wirkung erreicht werden. Dabei werden in Abhängigkeit von der Grundkrankheit und der Transplantationsart mittels unterschiedlichen Chemotherapieprotokolle, mit oder ohne einer Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation, TBI) die Zellen des vorhandenen Knochenmarkes unwiderruflich zerstört (62, 90, 129, 131, 161, 165).

Bei Patienten mit Fanconi- Anämie wird eine Lymphknotenbestrahlung mit 5 Gy (TLI) vorgezogen.

Nach der Konditionierung erfolgt die Transplantation durch die Übertagung von hämatopoetischen Stammzellen, die auf unterschiedliche Weise gewonnen werden können. Dabei hängt die Art des Transplantationsverfahrens von der Grundkrankheit und von der Verfügbarkeit der Stammzellen ab.

Die Stammzellen können durch Punktion aus dem Knochenmark fremder (verwandter oder nicht verwandter) Spender gewonnen werden (allogene HST) oder es werden körpereigene Stammzellen entnommen, eingefroren, später wieder aufgetaut und übertragen (autologe HST). Eine weitere Möglichkeit, Stammzellen zu gewinnen, ist die Separation von peripheren Stammzellen aus der Blutbahn. Bei diesem Verfahren kann das verabreichte G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) über einen bisher nicht geklärten Mechanismus

hämopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausschwemmen. Diese mobilisierten Vorläuferzellen können mittels einer oder mehrerer Leukapheresen gesammelt werden und anstelle von Knochenmark zur autologen und allogenen Stammzelltransplantation verwendet werden (76, 87, 88, 139).

Zu den Indikationen der HST zählen:

1. Schwere Aplastische Anämie
2. Akute myeloische Leukämie (AML)
3. Chronisch myeloische Leukämie (CML)
4. Akute lymphoblastische Leukämie
5. Schwerer, kombinierter Immundefekt und andere schwere angeborene Blutkrankheiten.
6. Non-Hodgkin-Lymphom
7. Solide Tumoren

1. 3. 2. Komplikationen der HST

Durch die Konditionierung kommt es zur Aplasie des Knochenmarkes. Der zeitliche Ablauf nach der HST wird allgemein in 2 Abschnitte unterteilt.

1. 3. 2. 1. Frühkomplikationen der HST

In der Zeit bis zum sicheren Entgraftment, der Akutphase, die von 1 Woche bis zu 2 Monate andauern kann, ist der Patient durch die folgenden Komplikationen bedroht: Sepsis, akute Graft- versus- Host- Disease (GvHD), die Venookklusive Erkrankung der Leber und das Kapillar-Leck-Syndrom.

1. 3. 2. 2. Spätkomplikationen der HST

Die Spätphase beginnt nach etwa 2 Monate und ist durch folgende mögliche Komplikationen geprägt:

1. Transplantationsbedingte Komplikationen
(Störungen im Sinne einer immunologischen Dysfunktion):
 - chronische GvHD (cGvHD)
 - Infektionen
2. Zytotoxische- oder immunsuppressionsbedingte Komplikationen:
 - Organtoxische Wirkungen (therapiebedingte funktionelle oder morphologische Störungen der unterschiedlichen Organsysteme, die

- häufig durch Summationseffekte unterschiedlicher Therapieoptionen verstärkt werden):

Lungenfunktionsstörungen:

Sowohl restriktive als auch obstruktive (4, 21, 55, 66, 101, 119, 126) Ventilationsstörungen sind zu beobachten. In der Literatur sind unterschiedliche Risikofaktoren, wie Bestrahlung (TBI) (4, 51, 66, 119, 126), Immunsuppressive oder cytostatische Therapie mit Busulphan und MTX (4), CPA (119), cGvHD (11, 119, 126), aber auch chronische Infektionen (4, 19) zu finden.

Herzerkrankungen:

Eine Kardiomyopathie kann sich nach der TBI und Behandlung mit Antracyclin entwickeln (4, 45). Außerdem kommen gehäuft Perikarditiden und Herzinsuffizienzen bei den therapiebedingten Lungenfunktionsstörungen vor (4, 45, 117).

Erkrankungen der Niere:

Es sind glomeruläre und tubuläre Störungen, Nephrosklerose und renaler Hypertonus nach TBI, Busulphan und CSA- Gaben beschrieben (4, 198, 199).

Lebererkrankungen:

Bei der Chemotherapie erhöht sich das Risiko der chronischen Leberschädigung, dieses wird weiter erhöht durch die Bestrahlung, Veno-okklusive Erkrankung der Leber, cGvHD und Hepatitis. Außerdem führt auch die transfusionsbedingte Hämochromatose zur einen zusätzlichen Schädigung der Leber (4, 200).

Neuroendokrine Störungen:

Diese kommen durch den Einfluss auf der Ebene der Hypothalamo-hypophysären Achse und untergeordneten Organe, wie die Schilddrüse und Gonaden zustande und führen unter anderem zu den Störungen des Wachstums und der Geschlechtsentwicklung:

Wachstumshormonmangel:

Das Wachstum kann unter anderem durch das direkte Einwirken der Noxe auf das neuroendokrine System beeinträchtigt werden. Der direkte Effekt der Irradiation auf die Wachstumshormonproduktion mit einem daraus resultierendem Wachstumshormonmangel ist mehrfach beschrieben nach TBI oder Neurocraniumbestrahlung (30, 34, 60, 68, 77, 94, 95, 103, 13, 166, 176),

Schilddrüsenerkrankungen:

Symptomatische oder latente Hypothyreose sind relativ häufige späte Komplikationen nach HST (9, 17, 30, 77). Bei der Entstehung werden Faktoren

diskutiert, wie Bestrahlung (Schädelbestrahlung, TBI, TLB) (9, 17, 82, 146) und Therapie mit Busulphan (4, 9).

Gonadenfunktionsstörungen:

Diese am häufigsten zu findende Spätkomplikationen nach HST äußern sich in dem primären hypergonadotropen Hypogonadismus (durch die Bestrahlung von Gonaden (bei TBI) (10, 24, 30, 126, 127, 136) oder deren Schädigung durch die Zytostatika (Cyclophosphamid (98), Busulfan (10, 98, 126, 143, 145), wobei ein synergistischer Effekt von Chemo- und Radiotherapie nicht ausgeschlossen ist (82, 115). Man findet dabei erhöhte FSH- und LH- und erniedrigte Testosteron- bzw. Östrogenwerte und eine Oligo- bis Azoospermie, wobei die endokrine Gonadenfunktion in vielen Fällen erhalten bleibt (kompensierte Form), da die Leydig- Zellen weniger strahlen- und chemotherapeutikasensibel sind, als germinatives Epithelium (14, 93). Dabei haben die Patienten eine normale Pubertät, bleiben aber steril (4). Außerdem sind das Alter und das Geschlecht bei der Entstehung von der Gonadeninsuffizienz relevant. So zeigen Kinder unter 10 Jahren meistens eine normale Pubertät und Kinder, die älter als 10 Jahre waren, gehäuft primären hypergonadotropen Hypogonadismus und die gestörte Pubertät (4, 10). Die jüngeren Patienten konnten auch höhere Dosen der Bestrahlung und der Chemotherapie tolerieren, ohne eine Gonadeninsuffizienz zu entwickeln (32, 126, 145, 176). Jungen entwickeln seltener endokrine Gonadeninsuffizienz (128, 135), das germinativer Epithelium der Testes scheint aber sensibler auf schädliche Einflüsse zu reagieren als das von Ovarien (14).

Bei der Schädelbestrahlung kann es zur Schädigung auf der Ebene der Hypothalamo- hypophysären Region kommen mit daraus resultierendem GnRH-Mangel, was zur einer Pubertas precox führen kann (14, 30).

1. 3. 3. Chemotherapie

Die cytotoxische Chemotherapie, die sowohl zur primären Behandlung von malignen Erkrankungen, als auch zur Konditionierungstherapie vor einer HST eingesetzt wird, kann das Wachstum auf unterschiedlichen Wegen beeinflussen. Bei alleiniger cytostatischer Monotherapie werden selten Wachstumsstörungen beobachtet (68, 106, 130). Das Risiko steigt bei hochdosierter Kombinationstherapie, Anwendung von Kortison (wachstumshemmende und katabole Wirkung) und weiter bei zusätzlicher Bestrahlung an (153, 157).

Am Knorpel der Epiphysenfuge wird durch Einwirkung von Zytostatika wie Vincristin, Doxorubicin und Cytosinarabinosid, aber auch durch Prednisolon eine verminderte Sensibilität gegenüber der Somatomedine sowie eine verminderte lokale Somatomedinproduktion diskutiert (172). Außerdem werden die direkten Wirkungen der Zytostatika (wie z. B. Vincristin und 6-

Mercaptopurin) an der Leber regelmäßig gesehen. Dabei ist die verminderte Somatomedin- Produktion in der Leber zu verzeichnen (86, 172).

Eine cytotoxische Wirkung auf das schnell proliferierende Gewebe, zu dem auch die germinativen Epithelien und Leydig'sche Zellen der Testis gehören, ist nachgewiesen (72). Das Wachstum kann so durch eine ausbleibende Pubertät durch eine primäre Gonadeninsuffizienz, sowie mangelnde direkte anabole Wirkung der Androgene am Knochen beeinträchtigt werden.

1. 3. 4. Bestrahlung / TBI

Bereits relativ niedrige Strahlendosen wie bei Neurokraniumbestrahlung von unter 18 Gy (26), eine TBI- Gesamtdosis zwischen 4 und 7,5 Gy als single dose Bestrahlung (16, 21, 24, 26) sowie fraktionierte Strahlendosis von 12 Gy (95, 21, 26) haben Auswirkungen auf das Wachstum.

Nachteilig sind die Nebeneffekte sowohl in der Akutphase als auch in der Spätphase nach der Bestrahlung. Hier wären unter anderem die toxischen Wirkungen auf das Endokrinium, vor allem auf die hypothalamo- hypophysäre Achse mit daraus resultierendem Wachstumshormonmangel (11, 12, 13, 15, 30, 60, 94), Schilddrüsenfunktionsstörungen (4, 9, 30, 82, 146) und Gonadeninsuffizienz (11, 32, 61, 93, 127) zu nennen. Weiterhin ist ein Hyperparathyreoidismus mit einem daraus resultierenden katabolen Knochenstoffwechsel bekannt. Darüber hinaus ist eine direkte Einwirkung auf die langen Röhrenknochen und auf die Wirbelsäule beschrieben (4, 165).

Die Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkungen lässt sich signifikant herabsetzen durch die Verwendung von hyperfraktionierten Bestrahlungsregimen im Vergleich zur single dose- TBI (146, 165).

1. 3. 5. Andere Faktoren

Auch andere Faktoren, die im Zusammenhang mit HST stehen, können das Wachstum beeinträchtigen. So können chronische Erkrankungen der inneren Organe, Stoffwechselstörungen z.B. durch eine chronische Entzündungsreaktion bei cGvHD mit einem gesteigerten Energieverbrauch, Malnutrition durch Schädigung der Schleimhäute, chronische Hypoxämie bei Lungen- und Herzerkrankungen, Konditionierungs- oder Immunsuppressive Therapie nach HST präsentieren, die Wachstumsprozesse negativ beeinflussen. (13, 21, 59, 71, 132, 141, 146, 167, 168).

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen einer Wachstumsstörung und den genannten Faktoren nach einer HST im Verlauf eines definierten Zeitintervalls.

2. Patientengruppen und Methoden

2. 1. Patientenkollektiv

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der Zeit vom Dezember 1991 bis Dezember 1998 eine hämatopoetische Stammzelltransplantation an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie Universität Düsseldorf durchgeführt. Die letzte Nachfolgeuntersuchung der Studie erfolgte im April 2003.

Das Patientenkollektiv wurde durch folgende Kriterien ausgesucht (Einschlusskriterien):

- Nachbeobachtungszeit nach der HST mindestens 24 Monaten;
- Wachstum zum Zeitpunkt der HST noch nicht abgeschlossen/ bzw. Alter jünger als 17 Jahre.

Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung des Patientenkollektives, bestehend aus 58 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 16,5 Jahre (mittleres Alter $7,02 \pm 4,82$ (SD) Jahre). Davon sind 27 (46,5%) Mädchen und 31 (53,5%) Jungen. Alle Patienten haben sich aufgrund einer hämatologischen oder onkologischen Erkrankung einer HST unterzogen. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich des Auftretens von Wachstumsstörungen im Beobachtungsintervall untersucht. Das Beobachtungsintervall betrug 24 bis 102 Monate (Mittelwert $63 \pm 25,1$ Monate) nach der HST.

Tabelle 2.1. zeigt das Patientenkollektiv mit Angabe der Diagnosen und der entsprechenden Fallzahlen.

Tabelle 2.1. Patientenkollektiv

Diagnose	Fallzahl
Aplastische Anämie	5
Akute lymphatische Leukämie	16
Akute myeloische Leukämie	10
Chronisch-myeloische Leukämie	4
Ewing- Tumor	5
Fanconi Anämie	4
Familiäre Erythrophagoblastäre Lymphohistiozytose	1
Myelodysplastisches Syndrom	1
Nephroblastom, aplastisches, Stadium 1c	1
Neuroblastom Stadium 4	5
Non-Hodgkin Lymphom	3
Schwerer kombinierter Immundefekt	1
Schminke- Tumor	1
Wiskott- Aldrich- Syndrom	1

Von insgesamt 58 Patienten der Studiengruppe waren bereits vor der Primärtherapie 9 Patienten als minderwüchsig einzustufen.

25 Patienten wurde primär mit einer Chemotherapie behandelt, 22 erhielten eine Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie. Bei 11 Patienten wurde aufgrund der Erkrankung keine primäre Therapie durchgeführt.

Bei der primären Chemotherapie wurden Therapieprotokolle der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) angewendet.

Tabelle 2.2. Auflistung der angewandten Chemotherapieprotokole

Protokole	Fallzahl
NHL- BFM 90+ ALL-Rez-BFM 96	1
NHL- BFM 90	1
NHL- BFM 95	2
ALL-BFM 86+ ALL-Rez-BFM 90	2
ALL-BFM 86	1
ALL-BFM 90	1
CoALL-03-85+ ALL-Rez-BFM 90	3
CoALL-03-85+ ALL-Rez-BFM 88	1
CoALL-03-85+ ALL-Rez-BFM 89	1
ALL-BFM 90+ ALL-Rez-BFM 95	1
ALL-BFM 95+ ALL-Rez-BFM 96	1
AML-BFM 87	5
AML-BFM 93	5
CML-II	5
CoALL-05-92	6
NB-90	3
NB-97	2
CESS 86	2
EICESS 92	2
EICESS 92+ EICESS 96	1
SIOP-93	1

Tabelle 2.3. Bestrahlte Körperregionen und Strahlendosen vor Einleitung der HST

Art der Bestrahlung	Fallzahl
Neurokranium- Bestrahlung (12 Gy)	2
Neurokranium- Bestrahlung (18 Gy)	2
Neurokranium (12 Gy)+ zweimalige Bestrahlung des Knochens (Os illium) (46 Gy+ 56,8 Gy)	1
Neurokranium (12 Gy)+Hoden (18 Gy)	1
Neurokranium (18 Gy)+Hoden (12 Gy)	1
Neurokranium (18 Gy)+Hoden (18 Gy)	2
Neurokranium (18 Gy)+Hoden (24 Gy)	1
Neurokranium (18 Gy)+ Neuroaxis (8Gy)	1
Neurokranium (12 Gy)+ Neuroaxis (8Gy)+ Lokale perkutane Bestrahlung Augenlid und Tränendrüse 12 Gy	1
Mediastinum (3x3 Gy)	1
Retroperitoneum+ Becken- (7,5Gy)	2
Rachenring+ Schädelbasis (36,6Gy)	1
Zweimalige Lungenbestrahlung (15Gy+40Gy)+ Knochen (Tibia) (54 Gy)	1
Lokale perkutane Bestrahlung (unterschiedliche Regionen):	
Lymphknoten (8 Gy)	1
Abdomen (20 Gy)	1
Wirbelkörper Th10- L2 (30,8 Gy)	1
Abdomen, Lymphknoten (30+ 35 Gy)	1
Mehrere Knochenbereiche (45 Gy)	1

Alle Patienten wurden einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HST) unterzogen, die in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und der Verfügbarkeit eines passenden Spenders in einer von drei unterschiedlichen Formen durchgeführt wurde.

32 Patienten erhielten eine allogene verwandte HST, 12 Patienten wurden allogene unverwandte transplantiert und 14 Patienten erhielten eine autologe Transplantation.

Als Vorbereitung der HST wurde bei allen Patienten eine Konditionierungstherapie durchgeführt, die bei 32 Kindern aus einer

Kombination einer Chemotherapie und Strahlentherapie bestanden hat (Tab. 2.4).

27 Patienten haben eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (TBI) mit der Gesamtdosis von 12 Gy (6x 2Gy oder 8x 1,5Gy) und 5 Patienten eine Totale Lymphknotenbestrahlung (TLI) mit der Gesamtdosis von 5 Gy erhalten. Aufgrund der relativ niedrigen Dosis wurden die Patienten mit TLI hier als solche ohne Ganzkörperbestrahlung betrachtet;

26 Patienten sind ohne Bestrahlung und nur mit Zytostatika für die HST konditioniert worden.

Tabelle 2.4. Konditionierungsradiatio und Art der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

TBI \ HST- Typ	allogen verwandt	allogen unverwandt	autolog
mit TBI	12	10	5
mit TLI	4	1	0
ohne TBI	16	1	9

TBI= fraktionierte Ganzkörperbestrahlung,

TLI= Totale Lymphknotenbestrahlung

Die zur Konditionierung eingesetzten Zytostatika sind unabhängig davon, ob eine Bestrahlung verabreicht wurde, im Wesentlichen die gleichen gewesen (Tabelle 2.5.).

Tabelle 2.5. Konditionierungskemotherapie für die Patienten mit und ohne Bestrahlung

Chemotherapie \ HST	allogen verwandt	allogen unverwandt	autolog
Chemotherapie als	12	10	5
Ergänzung von TBI:			
CPA	1	1	
CPA+ Thiotepa	1		
CPA+ Busulfan	1		
CPA+ VP 16	4	9	
VP 16	5		
Melphalan+ VP 16			3
Melphalan+ VP 16+ Carboplatin			2
Chemotherapie ohne	16	1	9
TBI:			
CPA+ Busulfan	9		
CPA+ Busulfan+ Melphalan	1		
CPA+ Busulfan+ VP 16	2	1	3
CPA	4		
Melphalan+ VP 16+ Carboplatin			3
Melphalan+ VP 16			3
Chemotherapie mit TLI:	4	1	0
CPA	4	1	

CPA: Cyclophosphamid (Endoxan®), VP 16: (Etoposid®)

Als Frühkomplikationen nach HST sind weiterhin Sepsis, akute Graft- versus-Host- Disease (GvHD), Veno- okklusive Erkrankung der Leber und ein Kapillar-Leck-Syndrom und als Spätkomplikationen chronische GvHD, Organtoxische Wirkungen, Neuroendokrine Störungen aufgelistet und in der Tabelle 2.6. summarisch zusammengefasst worden.

Tabelle 2.6. Zusammenfassung der Patientendaten

Diagnose	Anzahl der Pat. ges.	HST allogen verwandt	HST allogen unverwandt	HST autolog	prim. Chemoth.	prim. Radioatio	TBI	Frühkompl.	Spätkompl.
ALL	16	9	7	0	16	8	14	14	13
AML	10	7	2	1	10	3	3	8	5
CML	4	3	1	0	3	0	1	4	2
NHL	3	1	1	1	3	1	2	3	1
MDS	1	1	0	0	1	0	0	1	1
FEL	1	1	0	0	1	0	0	0	0
AA	5	4	1	0	1	0	2	3	2
FA	4	4	0	0	1	0	0	2	2
X-WAS	1	1	0	0	0	0	0	1	0
SCID	1	1	0	0	0	0	0	1	1
NBL	5	0	0	5	5	3	2	0	4
NPHBL	1	0	0	1	1	1	0	1	0
EWT	5	0	0	5	5	5	3	4	4
ST	1	0	0	1	1	1	1	1	0

Dabei sind:

- ALL: Akute lymphatische Leukämie ;
- c-ALL: Common- Leukämie;
- AML: akute myeloische Leukämie;
- CML: chronische myeloische Leukämie;
- NHL: Non- Hodgkin- Lymphom;
- MDS: Myelodysplastisches Syndrom;
- FEL: Familiere Erythrophagozytäre Lymphohistozytose;
- AA: Aplastische Anämie;
- FA: Fanconi- Anämie;
- X-WAS: Wiskott- Aldrich- Syndrom;
- SCID: Schwerer kombinierter Immundefekt,
- NBL: Neuroblastom;
- NPHBL: Nephroblastom;
- EWT: Ewing- Tumor;
- ST: Schminke- Tumor;

2.2 Methoden

Im ersten Schritt wurde untersucht ob nach HST Wachstumsstörungen auftreten. Anschließend wurde der Einfluss unterschiedlicher Faktoren nach HST auf das Wachstum, zeitlicher Verlauf des Wachstums mit Beurteilung des Zeitpunktes des Auftretens von Wachstumsstörungen und Brauchbarkeit der diagnostischen Mittel (Knochenalter und Wachstumshormone) zur Detektion von Wachstumsstörungen untersucht.

1. Die Beurteilung des Wachstums bei den Patienten erfolgte durch halbjährige Kontrollen von folgenden Untersuchungsparametern:

Die Körperlänge wurde mit einem Statometer gemessen und in Form von Perzentilen und Standardabweichungen dokumentiert (anhand der Wachstumskurven in Perzentilen und Standardabweichungen nach J. M. Tanner). Die Perzentilen und Standardabweichungen sind vergleichbar: die 16. bzw. die 84. Perzentilen entsprechen dann der einfachen Standardabweichung, die 3. bzw. die 97. etwa der zweifachen Standardabweichung (66).

Als pathologische Wachstumsstörung wurden ein Wachstumsstillstand mit dem Absinken der individuellen Perzentilenkurve um mehr als 10 Perzentilen und ein Minderwuchs mit den individuellen Werten unter der 3. Perzentile gewertet.

Außerdem wurde für die gemessenen Werte ein SDS (standard deviation score) nach der Formel manuell ausgerechnet: $(h - \text{mean}) / SD$, dabei: **h**– gemessener Wert; **mean**– mittlerer Wert für das Alter und Geschlecht (50 Perzentile); **SD**– entsprechende Standardabweichung. (203)

Der SDS wurde hier ausgewählt, da er für statistische Tests gut geeignet ist und in der Literatur sehr häufig benutzt wird, was eine gute Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen anderer Studien bietet.

Das Körpergewicht wurde nach gleichen Prinzipien wie die Körperlänge untersucht; SDS wurde ausgerechnet.

Mit Hilfe von **Somatogrammen** wurde die Abhängigkeit zwischen dem Gewicht und der Körpergröße zum jeweiligen Zeitpunkt in Perzentilen untersucht.

Für alle Patienten wurden individuelle Verlaufskurven für Körperlänge und Körpergewicht (Perzentilenwerte) in Form von Excel- Diagrammen erstellt. Diese sind im Anhang (Diagramme 1A-10A) dargestellt.

Es erfolgte die deskriptive Beurteilung und grafische Darstellung der SDS-Werte in Form eines Boxplot- Diagramms für das Patientenkollektiv hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung der Wachstumsparameter (Körperlänge, Körpergewicht) (Beschreibung der Boxplot- Diagramme siehe „Statistik“).

Das Knochenalter wurde durch die Röntgenuntersuchung der linken Hand und Vergleich mit den Atlanten nach Greulich bestimmt. Als pathologisches oder retardiertes Knochenalter wurde hier ein um mehr als 1 Jahr von dem chronologischen Alter abweichendes Knochenalter definiert (201, 202).

Die Wachstumshormonkonzentration im Serum wurden durch IGF- 1 und IGFBP- 3 als GH- abhängige Polypeptide beurteilt. Die Normwerte für die Parameter sind stark altersabhängig. Es wird eine Darstellung in Perzentilenform benutzt (174). Als pathologisch werden die Werte definiert, die unterhalb der 10. Perzentile liegen oder im Verlauf um mehr als 10 Perzentilen gegenüber der individuellen Perzentilenkurve abfallen. Die entsprechenden SDS- Werte wurden ausgerechnet.

2. Außerdem wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von organischen oder funktionellen Störungen untersucht, die sekundär zu den Wachstumsstörungen führen könnten.

Es wurden die Abdominalorgane (Abdomen- Sonographie) überprüft. Als pathologisch wurden die Hepato- und Splenomegalie, Pankreasvergrößerung oder Atrophie, Parenchymveränderungen der Organe, Ascites angesehen.

Das Herz wurde mittels EKG, ECHO- Kardiographie nach pathologischen Veränderungen, wie Erregungsrückbildungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Links- oder Rechtsbelastungszeichen (Vorhof und Ventrikel), Perikarderguss, Herzinsuffizienzzeichen, Vitien, Klappeninsuffizienz, Kardiomegalie untersucht.

Die Lunge wurde mittels Lungenfunktionsprüfung beurteilt. Als pathologisch wurden nachgewiesene restriktive (proportionale Verminderung aller Lungenvolumina (Residualvolumen (RV), Vitalkapazität (VC), funktionelles Residualkapazität (FRC), Totalkapazität (TLC), forcierte Vitalkapazität (FCV), Einsekundenkapazität (FEV 1)); Tiffeneau- Index ist normal), sowie obstruktive Ventilationsstörungen (Vergrößerung des RV, FRC, TLC, Verringerung der VC, FVC, FEV 1, Tiffeneau- Index) angesehen (175).

Des Weiteren wurde die Niere und deren Funktion untersucht; als pathologisch wurden Zeichen einer Niereninsuffizienz (erhöhte Kreatininwerte) (Normwerte sieh Tab. 8.1.A. im Anhang) und pathologische Sonographiebefunde bewertet.

Es wurde der Knochenstoffwechsel beurteilt; als pathologisch wurden erhöhte oder erniedrigte Werte für Kalzium, anorganisches Phosphat, Parathormon, alkalische Phosphatase im Serum in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht im Sinne eines Hyperparathyreoidismus, Rachitis oder anderen

Knochenstoffwechselstörungen angesehen (Normwerte siehe Tab. 8.2.A. im Anhang).

Die Gonadenfunktion wurde anhand des Sexualhormonstatus untersucht, dabei sind die erniedrigten Werte für Sexualhormone und/ oder erhöhte oder erniedrigte Werte für FSH und LH als Zeichen einer Gonadeninsuffizienz (primär oder sekundär) als pathologisch zu betrachten. Die Normwerte für Testosteron, Östrogene, FSH, LH sind alters- und geschlechtsabhängig (177).

Die Schilddrüsenfunktion wurde nach dem Hormonstatus beurteilt. Als pathologisch wurden eine primäre latente Hypothyreose mit leicht erhöhtem TSH und normalen fT4 und tT3-Werten oder manifeste Hypothyreose mit erhöhtem TSH und erniedrigten fT4 und/oder tT3- Werten oder sekundäre Hypothyreose mit erniedrigten TSH- und fT4 und/ oder tT3 bewertet. Ebenfalls wurde eine latente oder manifeste Hyperthyreose mit supprimiertem TSH und normalen oder erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen als pathologisch angesehen (177) (Normwerte siehe Tab. 8.3.A. im Anhang).

3. Statistik

Alle pathologischen Werte, Therapie- und Konditionierungsmodalitäten sowie das Auftreten von Komplikationen nach HST wurden zusammengefasst. Es wurde nach den Zusammenhängen mit dem Auftreten von Wachstumsstörungen gesucht. Im Zweifel einer Bedeutung des zustande kommenden Unterschiedes wurden Signifikanzberechnungen durchgeführt.

Alle statistischen Auswertungen (außer dem manuell ausgerechneten SDS (siehe „Methoden“) erfolgten mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS Version 11.0).

Die Darstellung der zeitlichen Abläufe der Wachstumsvorgänge erfolgte als Box- Plot. Bei jeder Box entspricht die obere horizontale Linie der 75. Perzentile; die untere Linie– der 25. Perzentile; die Mittellinie– dem Median (mittlerer Wert der Verteilung).

Die horizontalen Linien oberhalb und unterhalb der Box entsprechen jeweils dem maximalen und dem minimalen Wert. Ausreißer sind als Kreise dargestellt. Die Werte für eine normale Gesamtpopulation sind mit der zweifachen Standardabweichung um den Mittelwert (= 0) verteilt. Bei der Auswertung wurden die entsprechenden SDS- Werte für die Darstellung als Box- Plot benutzt (203, 204).

Die im Kapitel Methoden beschriebene Einflussgrößen (Behandlungsmodalitäten, Organschäden, Art der HST, Geschlecht und Alter) wurden auf deren Einfluss auf das Wachstum zunächst deskriptiv untersucht und anschließend die Zusammenhänge mit Hilfe der Univariaten Varianzanalyse und des Chi- Quadrat Tests für Kreuztabellen auf Signifikanz überprüft. Für HST- Typ und Altersgruppen wurden zusätzlich Post Hoc Tests für Mehrfachvergleiche (hier Scheffè) angewandt. Die hier benutzte diagnostische Mittel (Knochenalter und Wachstumshormon in Form von IGF-I und IGFBP-3) wurden auf deren Brauchbarkeit für die Diagnose der Wachstumsstörungen mit Hilfe von Chi- Quadrat Tests für Kreuztabellen beurteilt. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei Irrtumswahrscheinlichkeit (= Signifikanz) $p < 0,05$ angenommen (SPSS Version 11.0).

Chi- Quadrat-Test:

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wachstumsstörungen und den oben genannten Faktoren wurde mit dem Chi- Quadrat Test überprüft. Dabei gelten 2 Variablen (hier das Auftreten von Wachstumsstörungen und jeweils einer von oben genannten Einflussgrößen) als voneinander unabhängig (oder nicht zusammenhängend, wenn die beobachteten Häufigkeiten (f_o) der einzelnen Zeilen mit den erwarteten Häufigkeiten (f_e) übereinstimmen. Der Chi-Quadrat Test wurde nach der Formel nach Pearson berechnet:

$$\chi^2 = \sum (f_o - f_e)^2 / f_e \quad (203, 204)$$

Bei einem $\chi^2 > 3,84$ wird die Hypothese der Unabhängigkeit der Variablen verworfen. Der Ergebnis wird als signifikant ($p < 0,05$) gesehen.

Scheffe- Test:

Der Scheffe- Test wurde für die Einflussfaktoren verwendet, die mehr als 2 Ausprägungsgrade aufwiesen (hier zum Vergleich der einzelnen Alterstufen und HST- Typen) (203, 204).

Univariate Varianzanalyse:

Die Univariate Varianzanalyse wurde durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wachstumsstörungen (abhängige Variable) und unterschiedlichen Faktoren (unabhängige Variablen) aufzudecken. Aufgrund einer großen Anzahl einzelner unabhängiger Variablen wurden diese zu Gruppen zusammengefasst. Diese Gruppen sind:

1. Behandlungsmodalitäten: Primäre Bestrahlung, Primäre Chemotherapie, TBI, Kombination aus TBI und primärer Neurocraniumbestrahlung, Immunsuppressive Therapie als GvHD- Prophylaxe.
2. Organische und funktionellen Störungen: das Auftreten von Lungenfunktionsstörungen, Schilddrüsenerkrankungen, Herzerkrankungen,

Gonadeninsuffizienz, Niereninsuffizienz, chronischer GvHD, vorbestandenem Minderwuchs;

3. Alter, Geschlecht und HST- Typ: Typ der HST (allogen verwandt, allogen unverwandt, autolog); Alter (Altersklassen 1(0-3 Jahre), 2 (3-6 Jahre), 3 (6-10 Jahre), 4 (10-15 Jahre), 5 (>15 Jahre); Geschlecht: männlich und weiblich.

4. Einfluss der TBI auf das Wachstum für diverse Alter- ((Altersklassen 1(0-3 Jahre), 2 (3-6 Jahre), 3 (6-10 Jahre), 4 (10-15 Jahre), 5 (>15 Jahre) und HST-Typen (allogen verwandt, allogen unverwandt, autolog).

Zweiseitiger t-Test für unverbundene Stichproben:

Der zeitliche Verlauf des Wachstums wurde beobachtet, die Wachstumsunterschiede zwischen definierten Zeitpunkten und der Zeitpunkt des Auftretens von Wachstumsstörungen nach HST wurden untersucht.

Der zweiseitige t- Test für unverbundene Stichproben wurde durchgeführt, um SDS- Werte für die Körperlänge und Gewicht zur definierten Zeitpunkten (in der Frühphase nach HST nach 12 bzw. 24 Monaten und in der mittleren Phase nach HST nach 24 bzw. 48 Monaten) miteinander und mit dem Wert bei der HST (0 Monate) zu vergleichen. Der Test wurde getrennt für die Gruppe mit TBI und ohne TBI gemacht (203, 204).

Ein signifikantes Ergebnis wurde bei der Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ angenommen. (203, 204)

4. Ergebnisse

Im Wesentlichen wurde folgendes beobachtet:

1. Wachstumsstörungen treten nach HST gehäuft auf.
2. Folgende Einflussgrößen führen bedeutend häufiger zu Wachstumsstörungen:
 - TBI allein
 - TBI mit Bestrahlung vor dem Einleiten der HST
 - HST-Typ: autologe und allogen unverwandte Transplantationen
3. Folgende Einflussgrößen führen häufig zu Wachstumsstörungen:
 - TBI bei allogen verwandter Transplantation

- TBI bei 6 bis 10 –jährigen Kindern

4. Es findet sich keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Wachstumsstörungen und Änderungen der IGF-I und IGFBP-3 –Spiegeln jedweder Art, sowie dem pathologischen Knochenalter.

5. Es lässt sich eine eindeutige Verschlechterung der Wachstumsparameter (Körperlänge und Gewicht) nach TBI sowohl in der Frühphase als auch in der mittleren Phase nach HAST feststellen. Im Gegensatz dazu lässt sich eine bedeutende Verschlechterung des Wachstums in der Gruppe ohne TBI zu keinem Zeitpunkt nach HST nachweisen.

6. Die meisten Wachstumsstörungen entwickeln sich innerhalb der ersten 3 Jahre nach HST.

4. 1. Körperlänge

1. Das Längenwachstum im untersuchten Patientenkollektiv verlief langsamer, als erwartet für eine Normalpopulation. Der Mittelwert für die Körperlänge für das gesamte Patientenkollektiv wies im Laufe der Zeit eine Tendenz zur Abnahme auf.

Im Verlauf kam es beim langsameren Wachstum der Kinder zur Verlagerung des SDS- Mittelwertes von $-0,45 \pm 1,39$ zum Zeitpunkt der HST auf $-0,76 \pm 1,46$ nach 24 Monaten ($p= 0,007$), auf $-0,86 \pm 1,57$ nach 48 Monaten ($p= 0,003$). Auch die Abnahme der Mittelwerte für Körperlänge im Intervall zwischen 24 und 48 Monaten war signifikant ($p= 0,026$).

4. 2. Gewicht

Die Werte für das Gewicht zeigten eine ähnliche Tendenz wie die Körperlänge, die Patienten nahmen langsamer zu als erwartet, was sicherlich von Bedeutung ist. Trotzdem ist die Abnahme des SDS- Mittelwertes rechnerisch nicht signifikant.

Nach 24 Monaten ($p= 0,090$), nach 48 Monaten ($p= 0,148$). Zwischen dem 24. und 48 Monat ($p= 0,539$).

Die Verteilungen der Werte für Körperlänge und Körpergewicht sind im zeitlichen Ablauf in den Diagrammen 4.1. und 4.2. graphisch dargestellt und in der Tabelle 8.4.A des Anhanges zusammengefasst.

Diagramm 4.1. Verteilung der Werte für die Körperlänge.

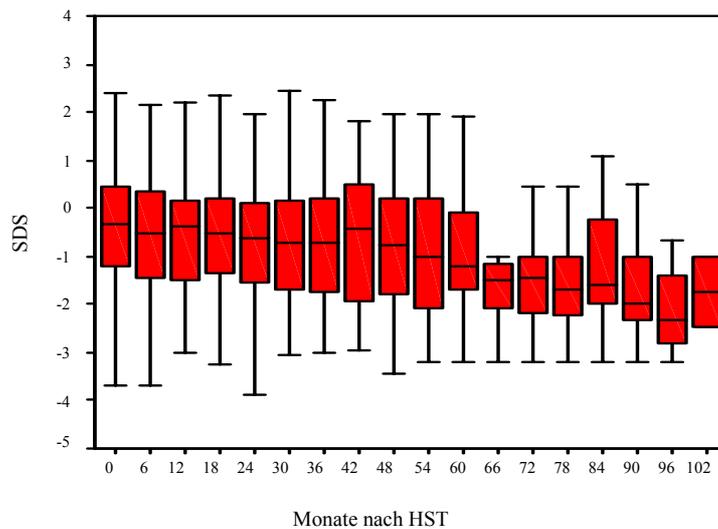
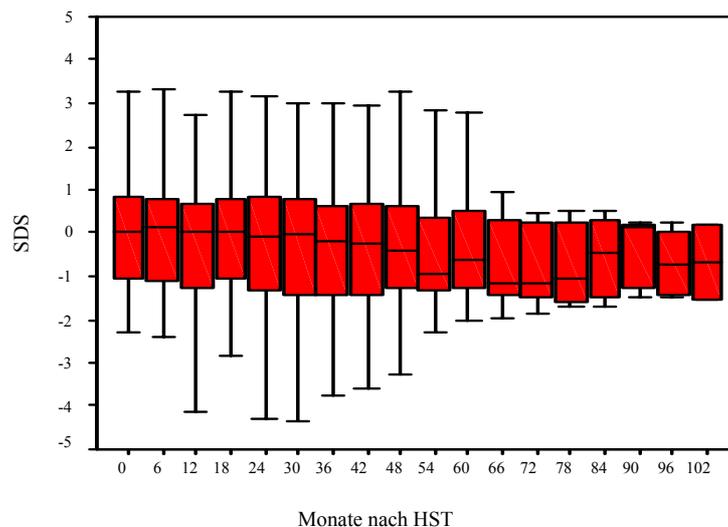


Diagramm 4.2.: Verteilung der Werte für das Gewicht



Die Diagramme zeigen die Beziehung zwischen den Werten für die Körperlänge bzw. Körpergewicht in dem Patientenkollektiv zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Anhand der Wachstumsmodalität ließen sich die Patienten in 2 Gruppen einteilen. Bei 34 Patienten (58,6%) kam es im Verlauf zum Auftreten von einer passageren oder persistierenden Wachstumsstörung, dabei hatten 27 Patienten Störungen sowohl des Längenwachstums, als auch der Gewichtsentwicklung. Bei 7 Patienten war nur das Längenwachstum gestört. Bei den restlichen 24 Patienten (41,4%) verlief die Körperlängen- und Gewichtsentwicklung unauffällig.

4.3. Einflussgrößen

Die im Kapitel Methoden beschriebene Einflussgrößen (Behandlungsmodalitäten, Organschäden, Art der HST, Geschlecht und Alter) wurden auf deren Einfluss auf das Wachstum untersucht.

So wiesen von insgesamt 27 Kindern, die im Rahmen der Konditionierungstherapie eine Ganzkörperbestrahlung erhielten (zum Teil kombiniert mit primärer Radiotherapie), 21 Kinder eine Wachstumsstörung auf (p= 0,001).

Von 12 Kindern, die nur TBI erhielten, wiesen 9 Kinder eine Wachstumsstörung auf (p= 0,003).

Von 7 Kindern, die im Rahmen der Behandlung vor Einleitung der HST eine Radiotherapie erhielten und später keine andere Strahlentherapie, entwickelten 4 Kinder eine Wachstumsstörung (p= 0,227).

Von insgesamt 15 Kindern bei denen sowohl eine Radiotherapie vor Einleitung der HST als auch eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt wurde, entwickelten 12 eine Wachstumsstörung (p= 0,003).

24 Kinder bekamen keine Radiotherapie (weder primär noch bei der Konditionierung), davon wiesen 9 Kinder eine Wachstumsstörung auf.

Von 47 vor Einleitung der HST chemotherapeutisch behandelten Kindern entwickelten 30 eine Wachstumsstörung (p= 0,775).

Von 40 Patienten, die im Rahmen der GvHD- Prophylaxe eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten, wiesen 22 abnorme Wachstumsentwicklung auf (p=0,525). Die oben genannten Ergebnisse sind in der Tabelle 4.1. zusammengefasst.

Tabelle 4.1. Behandlungsmodalitäten

	TBI ges.	Radiatio primär ohne TBI	TBI ohne Rad primär	TBI und Rad primär	Chemotherapie primär	GvHD-Prophylaxe
Mit Wachstumsstörung	21	4	9	12	30	22
Ohne Wachstumsstörung	6	3	3	3	17	18
Signifikanz p	0,001	0,227	0,003	0,003	0,775	0,525

Des Weiteren wurden die Zusammenhänge zwischen HST- Typ, Alter und Geschlecht und dem Auftreten von Wachstumsstörungen im Patientenkollektiv mittels Univariater Varianzanalyse untersucht. Es ließ sich feststellen, dass weder Alter ($p=0,325$) noch Geschlecht ($p=0,212$) einen direkten Einfluss auf das Auftreten von Wachstumsstörungen haben. Der HST- Typ zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Wachstum und zwar waren die autolog und allogene unverwandt transplantierten Patienten bedeutend häufiger von Wachstumsstörungen betroffen ($p=0,037$). Scheffé -Test für Mehrfachvergleiche ergab ebenfalls nichtsignifikante Ergebnisse beim Vergleich einzelner Altersstufen und eine rechnerisch nachweisbare Abhängigkeit vom HST- Typ.

Betrachtet man die Einzelgruppen der 0- bis 3-Jährigen sowie der 10- bis 15-Jährigen, so erkennt man hier ein häufigeres Vorkommen von Wachstumsstörungen. Im Vergleich zum gesamten Kollektiv, beziehungsweise zu allen Altersgruppen ist die Häufigkeit des Auftretens von Wachstumsstörungen nach Anwenden des Chi-Quadrat-Tests aber nicht signifikant.

Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 4.2. zusammengefasst.

Tabelle 4.2. Andere Faktoren

	KMT Allogen Verw.	- allogen uoverw.	Typ Aut.	Alter 0-3 Jahre	3-6 Jahre	6-10 Jahre	10 bis15 Jahre	>15 Jahre	Gesch- männlich	lecht weib- lich
Mit Wachstums- störung	14	9	11	10	5	9	9	1	18	16
Ohne Wachstums- störung	18	3	3	4	9	6	4	1	13	11
Signifikanz einzelner Gruppen	Nicht signi- fikant	Signi- fikant	Signi- fikant	Nicht signi- fikant	Nicht signi- fikant	Nicht signi- fikant	Nicht signi- fikant	Nicht signi- fikant.		
Signifikanz p gesamt	0,037			0,325					0,212	

Zusätzlich wurde der Einfluss der TBI auf das Wachstum in unterschiedlichen Altersgruppen, bei den Gruppen mit unterschiedlichen HST- Typen und unterschiedlichen Grunderkrankungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass TBI bei den 6-10-jährigen auffallend häufiger Wachstumsstörungen hervorruft ($p= 0,035$), und dass die Patienten nach einer allogenen verwandten HST bedeutend häufiger nach TBI eine Wachstumsstörung entwickeln, als die, die allogene unverwandt oder autolog transplantiert worden sind ($p= 0,003$). Es

ließ sich kein zusätzlicher Einfluss der TBI auf das Wachstum bei bestimmten Erkrankungen ableiten.

Diese Ergebnisse sind in den Tabellen 4.3.- 4.4. und ausführlich in den Tabellen 8.5.A- 8.10.A des Anhanges zusammengefasst.

Tabelle 4.3. Einfluss der TBI in unterschiedlichen Gruppen

	0-3 Jahre	3-6 Jahre	6-10 Jahre	10- 15 Jahre	>15 Jahre	Allogen verwandt	Allogen unverw.	autolog
Signifikanz der TBI	0,406	0,275	0,035	0,119	nicht ausgewertet	0,003	0,750	0,231

Tabelle 4.4. Auftreten von Wachstumsstörungen bei unterschiedlichen Erkrankungen im Zusammenhang mit TBI

Diagnose	TBI/ Wachstums störung	TBI/ keine Wachstums störung	keine TBI/ Wachstums störung	keine TBI/ keine Wachstums störung
ALL	5	2	1	-
c-ALL	5	2	-	-
AML	2	-	3	3
CML	1	-	-	3
NHL	1	2	-	-
MDS	2	-	1	1
FEL	-	-	1	-
AA	-	-	2	3
FA	-	-	-	4
X-WAS	-	-	-	1
SCID	-	-	-	1
NBL	2	-	2	1
NPHBL	-	-	1	-
EWS	2	-	2	-
MPNT	1	-	-	-
ST	-	-	-	1

Bei den Patienten, bei denen es im Verlauf nach HST zum Auftreten organischer oder funktioneller Beeinträchtigung der Organfunktion gekommen war, wurden folgende Zusammenhänge beobachtet:

Von 21 Patienten, bei denen eine obstruktive oder restriktive Lungenfunktionsstörung aufgetreten war, entwickelten 12 (57,1%) eine Wachstumsstörung ($p=0,680$).

26 Patienten wiesen eine behandlungsbedürftige Schilddrüsenfunktionsstörung auf (Hypothyreose bei 20 Patienten, Hyperthyreose bei 4 Patienten, Thyreoiditis bei 2 Patienten). Hier ließ sich eine Wachstumsbeeinträchtigung in 15 (57,7%) Fällen nachweisen ($p=0,361$).

Bei 8 Kinder mit kardialen Nebenwirkungen kam es in 5 Fällen (62,5%) zu einer Wachstumsstörung ($p=0,540$).

Von 23 Patienten mit primärer oder sekundärer Gonadeninsuffizienz kam es bei 13 Kindern (56,5%), zu einer Wachstumsstörung ($p=0,634$). Eine Sexualhormontherapie erhielten 11 Patienten, davon wurde bei 7 eine Wachstumsstörung beobachtet, bei 1 Patienten kam es darunter zu einem Aufholwachstum.

Von 20 Patienten mit Nierenfunktionsstörung wiesen 11 Kinder (55%) eine Wachstumsstörung auf ($p=0,594$).

Bei 25 Patienten mit Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels wurde in 16 Fällen (64%) eine Wachstumsstörung beobachtet ($p=0,307$).

Von 32 Kindern, die unter einer Erkrankung der Abdominalorgane (Leber, Milz, Pankreas, Peritoneum) gelitten haben, entwickelten 21 (65,6%) Wachstumsauffälligkeiten ($p=0,783$).

Von 22 Kinder mit chronischer GvHD hatten 15 Kinder (68,2%) eine Wachstumsstörung entwickelt ($p=0,270$).

Außerdem ließ es sich feststellen, dass primär minderwüchsige Kinder (Minderwuchs vor primärer Behandlung und/oder HST) ersichtlich seltener eine weitere Aggravierung der Wachstumsstörung im Rahmen der Behandlung entwickelten als Kinder, die vor Behandlung einen normalen Wachstumsverlauf aufwiesen ($p=0,004$). So war von 9 Kindern mit primärem Minderwuchs nur 1 Kind (11%) im Verlauf nach Behandlung und HST zunehmend wachstumsbeeinträchtigt. Die anderen 8 wuchsen weiter entlang ihrer individuellen Perzentilenkurve.

Diese Ergebnisse sind zusammenfassend in der Tabelle 4.5. dargestellt.

Tabelle 4.5. Organschädigung nach HST

	Lunge	Schild- drüse	Herz	Gonaden	Niere	Knochen	Abdomen	cGvHD	Minderwuchs
Mit Wachstums- störung	12	15	5	13	11	16	21	15	1
Ohne Wachstums- störung	9	11	3	10	9	9	11	7	8
Signifikanz p	0,680	0,361	0,540	0,634	0,594	0,307	0,783	0,270	0,004

4. 4. Diagnostika

Zusätzlich wurden häufig angewandte diagnostische Mittel zur Erfassung von Wachstumsstörungen, wie das Knochenalter und Wachstumshormone als Routine-Untersuchung ausgewertet.

Ein retardiertes Knochenalter ist zwar seltener (29,4%) bei Kinder beobachtet worden, die keine Wachstumsstörung aufwiesen, als bei Kindern deren Wachstum abnormal verlief (41,6%). Der Unterschied war aber nicht signifikant. Von den Kindern mit retardiertem Knochenalter und Wachstumsstörungen waren 4 noch präpubertär und die Wahrscheinlichkeit eines Aufholwachstums war gegeben. Zwei pubertäre Kinder glichen ihr Knochenalter unter Sexualhormontherapie aus. Bei Kindern, die keine Wachstumsstörungen aufwiesen, waren 6 in der Pubertät.

Von 34 Kindern, die eine Wachstumsstörung aufwiesen, hatten 7 Kinder (20,6%) pathologische IGF-I Werte, und 2 Kinder (5,9%) pathologische IGFBP-3 Werte. Bei den Kindern, die normal gewachsen waren, fanden sich bei 6 Patienten (25%) pathologische IGF-I Werte und bei keinem Patienten ließen sich pathologische IGFBP-3 Werte nachweisen. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht beobachtet werden.

Somit weisen die genannten Methoden eine hohe Irrtumswahrscheinlichkeit auf und zeigen sich als nicht geeignet zur Detektion einer Wachstumsstörung.

Tabelle 4.6. zeigt die Verteilung der pathologischen Veränderungen des Knochenalters und der Wachstumshormone.

Tabelle 4.6. Diagnostika

Gruppe	Retardiertes Knochenalter	Pathol. IGF-I	Pathol. IGFBP-3
Mit Wachstumsstörung	10	7	2
Ohne Wachstumsstörung	10	6	0
Signifikanz p	0,280	0,865	0,394

4. 5. Zeitlicher Verlauf des Wachstums

Die Phase nach HST wird in eine Frühphase 0–24 Monate nach HST, mittlere Phase 24–48 Monate nach HST sowie eine Spätphase– mehr als 48 Monate nach HST eingeteilt.

Bei der statistischen Analyse wurde die Beobachtung der Einflüsse auf die Früh- und mittlere Phase beschränkt, da die Patientenzahl zu den späteren Zeitpunkten viel geringer ist und keine statistisch sinnvollen Aussagen erlaubt.

Die folgenden Darstellungen und statistischen Analysen zeigen die Entwicklung der SDS- Werte für die Frühphase und die mittlere Phase nach HST. Die Messdaten sind getrennt für die beiden Gruppen mit- und ohne TBI dargestellt. Statistische Auswertung wurde mittels t- Test für die gepaarten Stichproben durchgeführt.

In der Patientengruppe mit TBI liegt in der Früh- und mittleren Phase nach HST eine Verschlechterung der Wachstumsparameter vor.

Körperlänge:

In der Patientengruppe nach TBI kam es in der Frühphase zur Abnahme des SDS für die Körperlänge von $-0,18 (\pm 1,22)$ zum Zeitpunkt der HST auf $-0,42 (\pm 1,17)$ 12 Monate nach HST ($p= 0,050$) und weitere Abnahme der Werte auf $-0,73 (\pm 1,18)$ nach 24 Monaten ($p=0,003$).

In der Gruppe ohne TBI lässt sich aber derartiger Zusammenhang zu keinem

Zeitpunkt in der Frühphase nachweisen (Diagrammen 3 und 4).

Auch in der mittleren Phase ließ es sich in der Gruppe nach TBI eine weitere Abnahme der Mittelwerte für die Körperlänge auf $-0,969 (\pm 1,38)$ nach 48 Monaten ($p= 0,001$) nach HST nachweisen.

In der Gruppe ohne TBI ließ sich zu keinem Zeitpunkt der mittleren Phase eine Wachstumsverschlechterung, die von Bedeutung ist, nachweisen (Diagrammen 4.3 und 4.4).

Diese Ergebnisse sind in den Diagrammen 4.3. (Körperlänge nach TBI), 4.4. (Körperlänge ohne TBI) dargestellt und in der Tabelle 4.7. zusammengefasst.

Im Folgenden sind sich die Diagramme für die Gruppe nach TBI und ohne TBI gegenübergestellt.

Diagramm 4.3.
Körperlänge der Patienten mit TBI

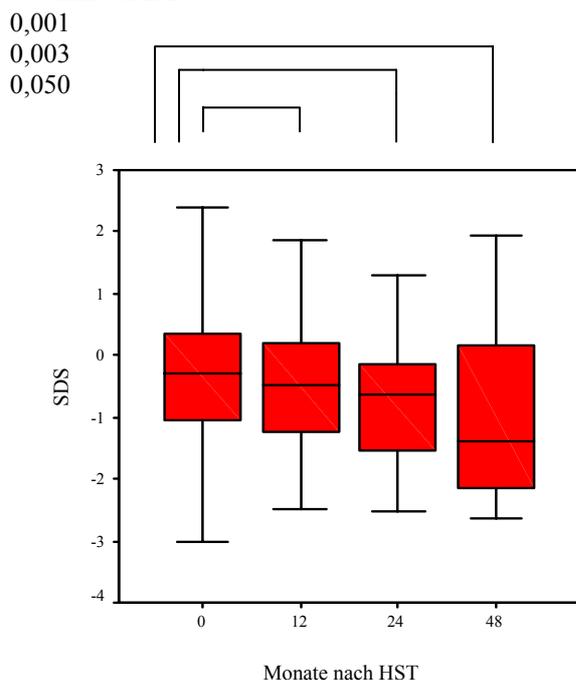


Diagramm 4.4.
Körperlänge der Patienten ohne TBI

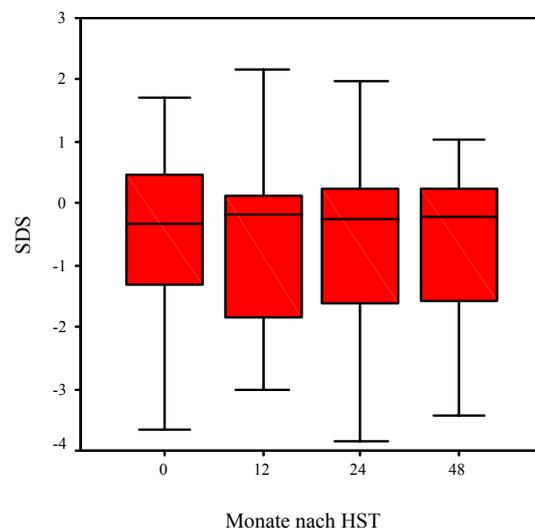


Tabelle 4.7. Zusammenfassung der Mittelwerte für Körperlänge nach HST

	HST	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 48 Monaten
Mit TBI	$-0,18 \pm 1,22$	$-0,42 \pm 1,17$	$-0,73 \pm 1,18$	$-0,97 \pm 1,38$
Ohne TBI	$-0,60 \pm 1,54$	$-0,73 \pm 1,55$	$-0,79 \pm 1,70$	$-0,77 \pm 1,78$

Körpergewicht:

Auch fürs Körpergewicht lassen sich vergleichbare Zusammenhänge darstellen. So zeigte der Gewichtsverlauf in der Gruppe nach TBI ausgeprägte Abnahme der Mittelwerte in der Frühphase von 0,45 ($\pm 1,24$) zum Zeitpunkt der HST auf -0,16 ($\pm 1,49$) nach 12 Monaten ($p= 0,006$) und auf -0,31 ($\pm 1,11$) nach 24 Monaten im Vergleich zum Zeitpunkt der HST ($p= 0,001$) (Diagramm 4.5.).

Bei Patienten, die keine TBI im Rahmen der Behandlung bekommen haben, lässt sich im Gegensatz dazu in der Frühphase mit den Mittelwert SDS von -0,27 ($\pm 1,85$) zum Zeitpunkt der HST und -0,12 ($\pm 1,62$) nach 24 Monaten ($p= 0,33$) keine Gewichtsentwicklungsverschlechterung nachweisen (Diagramm 4.6.).

In der mittleren Phase besteht in der Gruppe nach TBI eine weitere Abnahme der Werte fürs Gewicht auf -0,91 ($\pm 0,91$) nach 48 Monaten ($p= 0,001$) (Diagramm 4.5.).

Im Gegensatz dazu lässt es sich auch in der mittleren Phase in der Gruppe ohne TBI mit dem Mittelwert SDS von 0,33 ($\pm 1,79$) nach 48 Monaten ($p= 0,056$) zu keinem Zeitpunkt eine bedeutende Verschlechterung nachweisen, in der mittleren Phase ist sogar eine Verbesserung der Gewichtsentwicklung in dem Zeitraum zwischen 24 und 48 Monat ($p= 0,032$) zu beobachten (Diagramm 4.6.).

Bei Patienten, die eine TBI erhalten haben, lässt sich eine Verschlechterung der Gewichtsentwicklung im Laufe der Zeit nachweisen. Ausnahme bildet hier das kürzere Zeitintervall zwischen 12 und 24 Monaten nach HAST, ohne dass es hier zu relevanten Veränderungen kommt.

Diese Ergebnisse sind in den Diagrammen 4.5. (Körpergewicht nach TBI) und 4.6. (Körpergewicht ohne TBI) dargestellt und in der Tabelle 4.8. zusammengefasst.

Im Folgenden sind sich die Diagramme für die Gruppe nach TBI und ohne TBI gegenübergestellt.

Diagramm 4.5.
Körpergewicht der Patienten
nach TBI

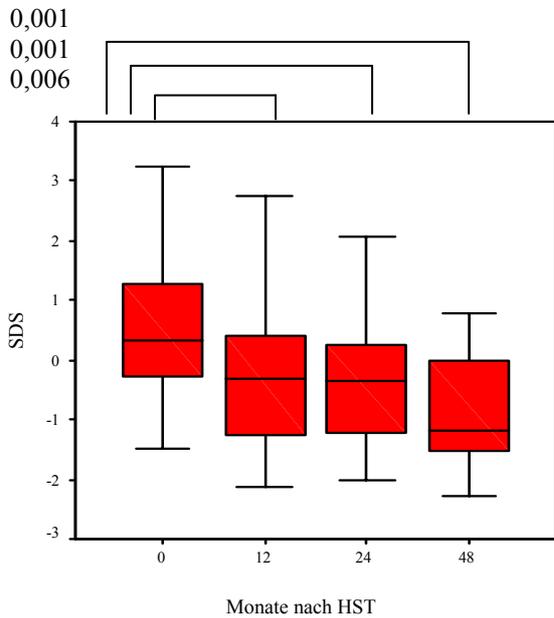


Diagramm 4.6.
Körpergewicht der Patienten
ohne TBI

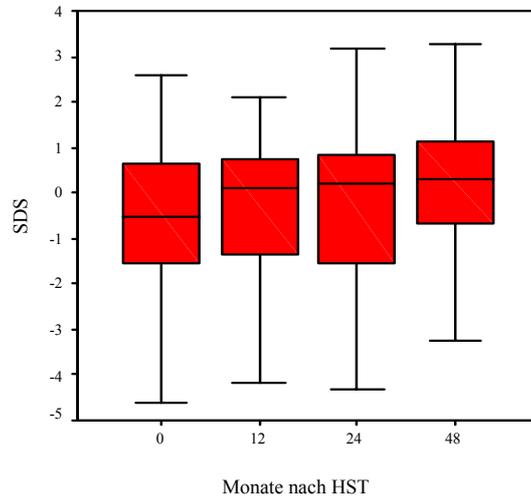


Tabelle 4.8. Zusammenfassung der Mittelwerte für Körpergewicht nach HST

	HST	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 48 Monaten
Mit TBI	0,45±1,24	-0,16±1,49	-0,31±1,11	-0,91±0,91
Ohne TBI	-0,27±1,85	-0,36±1,79	-0,12±1,62	0,33±1,79

Es ließ sich feststellen, dass die meisten Wachstumsstörungen sich innerhalb der ersten 3 Jahre nach HST entwickeln (Störung des Längenwachstums in 82,4%, der Gewichtsentwicklung in 83,3% und beides in 61,8% der Fälle), das Auftreten von Wachstumsstörungen zum späteren Zeitpunkt ist relativ selten. Es ließen sich in der Tabelle 4.9. dargestellte Ergebnisse beobachten:

Tabelle 4.9. Zeitpunkt des Auftreten von Wachstumsstörungen

Monate nach HST Wachstumsstörung	0-12 Monate	12-36 Monate	>36 Monate
Längenwachstum	10	18	6
Gewicht	7	13	4
Beides	21		6

Außerdem lässt sich feststellen, dass die Störungen des Längenwachstums und der Gewichtsentwicklung in 13 Fällen (38,2%) gleichzeitig auftraten, bei 9 Patienten (26,5%) war das Längenwachstum früher betroffen und 5 Patienten (14,7%) hatten primär gestörte Gewichtsentwicklung und erst später war das Längenwachstum beeinträchtigt. Bei 7 Patienten war nur das Längenwachstum beeinträchtigt (20,6%).

5. Diskussion

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen stellt eine potentiell kurative Therapie für Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen dar, bei denen die standardmäßigen Therapiemaßnahmen das Leben nicht erhalten können. Im Kindesalter gilt dies insbesondere für die rezidierte akute lymphoblastische Leukämie (223).

Allerdings können mit den besseren Überlebenschancen häufig vielfältige Probleme vergesellschaftet sein, die auf die Transplantation selbst oder auf die Konditionierung zurückzuführen sind. Zu den möglichen Komplikationen der HST zählen die chronische GvHD, Organfunktionsstörungen und Störungen des neuroendokrinen Systems, die ihrerseits zu Wachstumsstörungen führen können. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Auftretens von Wachstumsstörungen und deren möglichen Ursachen nach der HST.

In der Literatur werden verschiedene Ursachen einer Wachstumsstörung im Verlauf nach der HST diskutiert.

Der wichtigste Faktor, der das Wachstum im Rahmen, bzw. nach HST beeinflusst, ist nach mehreren Studien die Ganzkörperbestrahlung (TBI) (4, 12, 16, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 48, 60, 82, 95, 126, 147). Diese Aussagen decken sich weitgehend mit unseren Ergebnissen. So entwickelten signifikant häufiger ($p=0,001$) diejenigen Patienten eine Wachstumsstörung, die im Rahmen der Konditionierungstherapie eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) erhielten.

Der andere Faktor, dem in der Literatur eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Wachstumsstörungen zugeschrieben wird, ist die Bestrahlung vor Einleitung der HST. Dabei wird deren Einfluss, vor allem der der Bestrahlung des Neurocraniums kontrovers diskutiert. Nach einigen Studien entwickeln Patienten Wachstumsstörungen nach alleiniger Bestrahlung des Neurocraniums (23, 79, 91, 95, 97), andere Arbeiten schreiben der primären Bestrahlung eine starke wachstumsbeeinträchtigende Wirkung nur in Kombination mit TBI zu (4, 12, 25, 26, 27). Auch nach unseren Ergebnissen beeinflusste eine Radiatio des Neurocraniums im Rahmen der Primärbehandlung das Wachstum nicht signifikant.

Allerdings zeigte die Kombination der primären Bestrahlung des Neurocraniums und der TBI im Rahmen der HST eine Signifikanz bezüglich der Wachstumsbeeinträchtigung ($p= 0,003$).

Im Nachfolgenden zeigt die tabellarische Übersicht (Tabelle 5.1.) von verschiedenen Langzeitbeobachtungen und Studienergebnisse nach HST bezüglich Wachstumsstörungen von bis über 10 Jahren.

Tabelle 5.1. Beobachtung über 4 Jahre nach KMT

Publikation	Patientenzahl	Beobachtungsintervall	Wachstumsstörung nach HST ohne TBI±CRT	Wachstumsstörung nach HST mit TBI±CRT
Bushhouse SNK(1989) 16	47	4 Jahre	keine Signifikanz	signifikant
Cohen A et al (1999) 25	41	5 Jahre	keine Signifikanz	signifikant
Cohen A et al (1995) 28	66	7.4 - 5.6 Jahre	keine Signifikanz	signifikant
Cuoto-Silva AC (2000) 31	53	5 Jahre	keine Signifikanz	signifikant
Melin AE et al (1998) 95	12	5,4 ($\pm 0,4$) Jahre	nicht untersucht	signifikant
Liesner RJ et al (1994) 82	29	7 Jahre	keine Signifikanz	signifikant
Holm K (1996) 60	25	7,5 Jahre	nicht untersucht	signifikant
Cohen, A (1996) 27	28	10,8 Jahre	keine Signifikanz	signifikant
Fletcher BD (1994) 48	10	8 Jahre	nicht untersucht	signifikant
Eigene Daten	58	4 Jahre	keine Signifikanz	signifikant

Des Weiteren wird der Einfluss der Chemotherapie vor Einleitung der HST diskutiert. Die Chemotherapie alleine scheint keine relevanten Nebenwirkungen auf das Wachstum zu haben (16, 24, 25, 26, 82, 74, 136). Andere Arbeiten, die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieformen maligner Erkrankungen wie z.B. AML beschreiben und vergleichen, berichten über einen besonderen

additiven Effekt der konventionellen Chemotherapie und der nachfolgenden Ganzkörperbestrahlung im Falle der späteren Transplantation. Dabei provoziert eine Chemotherapie alleine, unabhängig davon, welche Zytostatika verabreicht werden, deutlich seltener und weniger ausgeprägte Nebenwirkungen, einschließlich Wachstumsstörungen (30, 74, 82, 12).

Der Einfluss der konventionelle Chemotherapie auf das Wachstum war auch in unserer Studie nicht signifikant ($p=0,775$).

Der Einfluss einer cGvHD (chronische Graft- versus- Host- Disease) auf das Wachstum sowie auf die Endgröße wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Es gibt Arbeiten, die weder einen Einfluss einer schweren cGvHD selbst, noch ihrer Behandlung erkennen lassen (16, 26, 90, 116, 126). Genau das Gegenteil, nämlich der direkte Einfluss der cGvHD auf das Wachstum mit Reduktion der Endgröße wird andersorts diskutiert (28, 74, 130, 169, 176). Als ein besonders hohes Risiko wird die TBI und gleichzeitig vorkommende cGvH-Reaktion beschrieben (74).

Unsere Arbeit ergab keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum weder von einer cGvHD selbst ($p= 0,270$), noch von deren Prophylaxe unabhängig von dem Behandlungsschema ($p= 0,525$).

Wir untersuchten die Zusammenhänge zwischen den Beeinträchtigungen einzelner Organe bzw. Organsysteme durch die HST und ihrer Modalitäten und Entstehung von Wachstumsstörungen im Follow- up nach HST.

Bei den einzelnen Organen, bzw. Organsystemen handelte es sich um die Lungenfunktionsstörung, Schilddrüsenfunktionsstörung, kardiale Erkrankungen, primäre oder sekundäre Gonadeninsuffizienz, Nierenfunktionsstörung, Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels, Erkrankungen der Milz, Leber, Pankreas und Peritoneums, sowie der primäre Minderwuchs als einziges bereits vor HST bestehendes Merkmal.

Lungenfunktionsstörungen sind hauptsächlich nach TBI zu erwarten, kommen jedoch auch nur nach Chemotherapie im Sinne einer leichten restriktiven oder obstruktiven Ventilationsstörung nach mehreren Jahren vor.

Deren Einfluss auf das Wachstum ist kontrovers diskutiert. So werden in einigen Arbeiten keine negativen Auswirkungen genannt (216, 217), andersorts wird auf Wachstumsretardierung bei chronischen pulmonalen Erkrankungen hingewiesen (218). Nach unseren Daten haben Lungenfunktionsstörungen im untersuchten Kollektiv zu keinen signifikanten Ergebnissen geführt ($p=0,680$).

In mehreren Studien werden Schilddrüsenfunktionsstörungen, vor allem eine Hypothyreose, als wachstumsbeeinträchtigend bewertet (4, 30, 135, 136, 176).

Andere Autoren finden keinen Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf das Wachstum (16, 24). Unsere Daten zeigten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung auf das Wachstum im untersuchten Patientenkollektiv ($p=0,361$).

Kardiovaskuläre Folgen sind häufig und nicht mit einer bestimmten Therapieart oder Geschlecht in Verbindung zu bringen (45, 176). Es ist aber beschrieben, dass Kardiomyopathie durch Anthracyclin besonders nach TBI hervorgerufen werden kann (4). Ebenfalls kardiotoxisch sind Cyclophosphamid und Ara C (117). Die kardialen Erkrankungen wirken sich vor allem auf die nutritive Situation negativ aus (219, 220), können aber auch das Längenwachstum beeinträchtigen (221). Wir konnten im untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum nachweisen ($p=0,540$).

Häufig wird eine Gonadenfunktionsstörung nach HST als eine der Ursachen für Wachstumsstörungen postuliert (4, 24, 25, 30, 74, 77, 135). Dabei spielen sowohl die primäre Schädigung der Gonaden (z.B. nach TBI, thorakoabdominaler Bestrahlung, Bestrahlung der Gonaden, gonadotoxische Chemotherapie) (25, 135) als auch sekundäre Gonadenfunktionsstörungen nach Schädigung der hypothalamo- hypophysären Achse nach TBI und CRT (95, 136) eine Rolle.

Dabei soll TBI den größten Einfluss auf die Ovarialfunktion haben, verglichen mit Chemotherapeutika (24, 126, 128), wie beispielsweise Cyclophosphamid (127). Der Einfluss der Chemotherapeutika auf die Gonaden wird jedoch in vielen Publikationen unterstrichen (143, 145). Busulfan ist wohl der wichtigste Faktor, der ohne TBI eine Gonadeninsuffizienz induzieren kann. Über eine Wachstumsstörung, bzw. über die Reduktion der Endgröße wird jedoch nicht berichtet (143). Außerdem wird berichtet, dass Mädchen, die in der Pubertät oder kurz davor transplantiert wurden, häufiger ein beeinträchtigtes Wachstum zeigten (32, 126, 145). Andernorts wird die Gonadendysfunktion nach HST eher als eine vorübergehende Erscheinung gesehen, die keinen Einfluss auf die Endgröße hat (93). Viele Autoren sehen keine Korrelation zwischen der Gonadenfunktion und Wachstumsstörungen (11, 16, 132). In unserem Patientenkollektiv ließ sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Gonadenfunktionsstörung und dem Auftreten von Wachstumsstörungen nachweisen ($p=0,634$).

Sicherlich ist die Nephrotoxizität vieler Medikamente nicht zu unterschätzen (127, 143, 4, 117, 51, 104). Die negative Auswirkung der gestörten renalen Funktion auf das Wachstum ist häufig beschrieben worden (206, 208, 209, 210, 211, 212). Andere Studien zeigen keinen Einfluss der Nierenerkrankungen auf das Wachstum (205, 207, 214). Nach unseren Daten konnte ebenfalls keine wachstumshemmende Wirkung gezeigt werden ($p=0,594$).

Andere Nebenwirkungen einschließlich Organschädigungen (wie z.B. Hepatosen, Nephrosklerose mit einem konsekutiven Hypertonus und andere) sind sehr mannigfaltig und unabhängig von ihrer Signifikanz sehr häufig. In vielen Untersuchungen ist keine Aussage diesbezüglich möglich.

In unserer Studiengruppe lässt sich feststellen, dass primär minderwüchsige Kinder signifikant seltener eine Aggravierung der Wachstumsstörung im Rahmen der Behandlung entwickelten, als initial normalwüchsige Kinder.

So war von 9 Kinder mit primärem Minderwuchs nur ein Kind (11%), welches an einer Fanconi- Anämie litt, im Verlauf nach primärer Behandlung und KMT zusätzlich wachstumsbeeinträchtigt ($p=0,004$). Hieraus resultiert, dass der primäre Minderwuchs nach unseren Daten kein Risiko für eine Zunahme der Wachstumsretardierung darstellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Schädigung einzelner Organe, bzw. Organsysteme das Wachstum in unserem Follow- up nicht signifikant beeinflusst. Nach unseren Ergebnissen korreliert die Körpergröße und das Körpergewicht nicht mit der Schädigung einzelner Organe und auch nicht, wie häufig beschrieben, mit der Gonadenfunktion.

In der Literatur wird der Einfluss der HST auf das neuroendokrine System besonders hervorgehoben. Meist wird ein Wachstumshormonmangel (GHD), bzw. eine Spiegelerniedrigung auf dem Boden einer Hypothalamusstörung sowie eines Hypophysenschadens nach TBI oder Neurokraniumbestrahlung als Ursache der Wachstumsstörung unterstrichen (15, 31, 30, 33, 60, 77, 94, 95, 157, 176). Dem Einfluss der Bestrahlung wird eine Strahlendosisabhängigkeit zugeschrieben (30, 91, 130). Wachstumsstörungen treten nach TBI jedoch durchschnittlich 2 bis 3 Jahre später als nach Neurokraniumbestrahlung auf (12, 16, 167). Beim Letzteren werden Wachstumsstörungen bereits 1 Jahr nach HST beobachtet und führen in den nächsten Jahren teilweise zu weiterer Reduktion der Wachstumsrate. Hierbei wird bei einer Neurokraniumbestrahlung meist eine höhere Gesamtstrahlendosis als bei TBI verabreicht. Dies zeigt einerseits, dass es nach einer TBI zu Spätkomplikationen nach 3 Jahren kommen kann. Andererseits ist die Neurokraniumbestrahlung und somit die Konzentrierung des Bestrahlungsfeldes am Kopf bei meist gleichzeitiger höherer Dosis der wichtigste Faktor für das Absinken des Wachstumshormonspiegels. Dies führt sogar längerfristig, das heißt über Jahre, zur Reduktion der Wachstumsrate.

Die Korrelation des erniedrigten GH-Spiegels nach TBI mit Wachstumsstörungen wird in der Literatur mit der Normalisierung des Wachstums nach GH-Therapie, bzw. Substitution verdeutlicht (94, 95, 97, 222). Der einflussnehmende Faktor der endokrinen Störungen wird in der Literatur jedoch sehr kontrovers diskutiert. Viele Autoren sehen die Ursache nicht im erniedrigten GH-Spiegel (11, 16, 132). Vielmehr wird hier eine GH-Resistenz sowie eine IGF-I- Resistenz des peripheren Gewebes angenommen (74, 146, 118, 13, 108). In anderen Arbeiten wird der erniedrigte GH-Spiegel gar nicht beobachtet (24, 26). In einer Arbeit wird eine Reduktion der Knochenmasse nur nach TBI beobachtet, die auch nach 8 -jähriger Beobachtung durchschnittlich reduziert ist, jedoch nicht außerhalb der Norm liegt (103).

Nach unseren Ergebnissen korrelierten die erniedrigten Wachstumshormonwerte (als IGF-I und IGFBP-3 gemessen) nicht mit dem Auftreten von Wachstumsstörungen ($p= 0,568$).

Außer der GH-Insuffizienz werden häufig sekundäre Gonadenfunktionsstörungen und Schilddrüsenfunktionsstörungen beobachtet (12, 74, 60, 176, 30, 157). Die Datenlage ist bei den Schilddrüsen- und Gonadenfunktionsstörungen behandelt worden (siehe oben).

Wir untersuchten außerdem den Zusammenhang zwischen dem HST- Typ, Alter und dem Geschlecht der Patienten und der Inzidenz von Wachstumsstörungen nach HST. Es gibt Beobachtungen eines erhöhten Risikos für Wachstumsstörungen nach allogener HST im Vergleich mit autologer HST, was wahrscheinlich auf die fehlende Notwendigkeit der TBI bei autologer HST zurückzuführen ist (74). In anderen Untersuchungen wurde der Einfluss des HST-Typs auf die Endgröße nicht beobachtet (26). Der HST- Typ, und zwar allogon unverwandt und autolog hat nach unseren Untersuchungen einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Wachstumsstörungen ($p= 0,038$). Dabei bekamen aber 5 von 14 Patienten, die autolog transplantiert wurden, eine TBI.

Außerdem zeigte sich ein besonders starker Einfluss der TBI auf das Wachstum in der Gruppe nach allogon verwandter HST ($p= 0,003$) im Vergleich zu den anderen Transplantationstypen.

Bezüglich der Korrelation des Alters mit Wachstumsstörungen wird einheitlich über die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Wachstumsstörungen bei jüngeren Kindern gesprochen (26, 60, 68, 136), die Endgröße nimmt bei Patienten, die zum Zeitpunkt der HST jünger als 10 Jahre waren, gehäuft ab(132, 222).

Der frühe Beginn der Grunderkrankung, vor allem im Alter von unter 5 Jahren und somit auch die frühe HST sind wohl gehäuft mit Wachstumsstörungen behaftet (79, 91).

Ein erhöhtes Risiko für Wachstumsstörungen wird besonders nach durchgeführter Radiatio vor der Pubertät (24) beschrieben, bei jüngeren Kindern nach Kopfbestrahlung (68), die teilweise sogar zur pubertas praecox führt (4), wobei die Radiatio von älteren Kindern subjektiv schlechter vertragen wird (4).

Außerdem wird junges Patientenalter in Kombination mit hoher Dosis Chemotherapie als ein Risikofaktor für Wachstumsstörungen angesehen (104). Junges Alter und TBI führen zur Störung des metaphysären Wachstums (48).

Jedoch berichten andere Autoren ebenfalls von einer fehlenden Korrelation der Entstehung von Wachstumsstörungen zum Patientenalter (13, 16, 68) sogar bei Patienten, die jünger als 7 Jahre sind (39).

Nach unseren Untersuchungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Entstehung der Wachstumsstörungen zwischen den Altersgruppen, allerdings entwickeln die Kinder im Alter von 6-10 Jahren im Zusammenhang mit einer TBI signifikant häufiger Wachstumsstörungen ($p= 0,035$).

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich des Geschlechts uneinheitlich. So wird häufig das Überwiegen der Inzidenz der Wachstumsstörungen bei weiblichem Geschlecht vor allem bei der vor der Pubertät stattgehabter HST (128, 136, 222) beschrieben. Auch abfallende Testosteronwerte bei Mädchen vor der Pubertät (61, 176) sind verbunden mit Wachstumsstörungen, sowie insgesamt häufigeres Vorkommen der Wachstumsstörungen bei Mädchen, insbesondere jüngeren Alters (33, 36). Andere Arbeiten beschreiben den überwiegenden Anteil männlicher Patienten mit Wachstumsstörungen nach HST (26), wobei eine Bestrahlung besonders starken Einfluss zu haben scheint (53, 68). Andernorts wird dem Geschlecht keine Rolle bei der Entstehung der Wachstumsstörungen zugeschrieben (16, 132). Ebenfalls war nach unseren Daten das Auftreten von Wachstumsstörungen nicht geschlechtsabhängig ($p=0,212$).

Somit ließ sich feststellen, dass für TBI, bzw. TBI plus Primäre Radiatio, aber auch für die Art der Transplantation und Wachstumsstörungen ein signifikanter Zusammenhang besteht. Dies bedeutet, dass von den untersuchten Faktoren nur TBI, Zusammentreffen von TBI und sonstiger Radiotherapie und der HST- Typ eine statistisch bewiesene Auswirkung auf das Wachstum aufweisen.

Zusätzlich wurden diagnostische Maßnahmen zur Erfassung von Wachstumsstörungen, wie das Knochenalter und Wachstumshormone bezüglich ihrer Wertigkeit als Routineuntersuchung geprüft.

Die Daten bezüglich der Korrelation zwischen Wachstumsretardierung und radiologischer Bestimmung des Knochenalters sind nicht einheitlich. Einige Untersuchungen zeigen, dass die Knochenalterbestimmung gut für die Diagnostik der Wachstumsstörungen geeignet ist (224, 225), andere decken die Ungenauigkeit und häufige technische Schwierigkeiten auf (226), vor allem bei jüngeren Patienten (227).

In unserem Patientenkollektiv ließ sich feststellen, dass ein retardiertes Knochenalter zwar seltener bei Kindern beobachtet wurde, die keine Wachstumsstörung aufwiesen (29,4%), als bei Kindern deren Wachstum abnormal verlief (41,6%), der Unterschied war aber nicht signifikant. Bei Kindern mit dem retardierten Knochenalter und Wachstumsstörungen waren 4 Kinder noch präpubertär und die Wahrscheinlichkeit eines Aufholwachstums war gegeben. Zwei pubertäre Kinder glichen ihr Knochenalter unter Sexualhormontherapie aus. Bei Kindern, die keine Wachstumsstörungen aufwiesen, waren 6 noch präpubertär.

Somit glichen alle prä- und postpubertären Kinder mit retardiertem Knochenalter, die Wachstumsstörungen aufwiesen, ihr Knochenalter wieder aus. Die Bestimmung des Knochenalters und ein retardiertes Knochenalter zeigt nach unserer Studie keine Korrelation zur Wachstumsentwicklung ($p=0,280$).

Signifikante Korrelation zu dem Auftreten von Wachstumsstörungen wird einer erniedrigten GH-Sekretion zugeschrieben (31, 77, 94, 164). Dabei eignen sich

die IGF-I und IGFBP-3, die häufig als Screening angewendet werden (15, 151) nicht als Detektor für einen Wachstumshormonmangel (13, 22, 60, 95). Signifikante Korrelation gibt es zwischen IGF-I und IGFBP-3, aber nicht zwischen GH- Peaks in Stimulationstests und IGF-I mit IGFBP-3 -Spiegeln (22). Das Vorkommen von Wachstumsstörungen korreliert nach den vorliegenden Daten im Wesentlichen nicht mit IGF-I und IGFBP-3 –Spiegeln (13, 95), obwohl auch das Gegenteil beschrieben ist (22).

Für die Diagnose eines Wachstumshormonmangels werden 2 pathologische Stimulationstests gefordert. Die Anwendbarkeit der einzelnen Stimulationstests wird jedoch in der Literatur und Praxis nicht einheitlich betrachtet. Die Korrelation der angewendeten Substanzen mit dem Wachstum scheint auch abhängig vom Krankheitsbild, bzw. von der Therapieform oder des klinischen Verlaufs zu sein. Bei Wachstumsstörungen beispielsweise diabetischer Kinder scheinen die IGF-I und IGFBP-3 –Spiegel, im Gegensatz zu GH-Spiegel einschließlich Stimulationstests, wohl mit der Wachstumsrate zu korrelieren (179). Anderorts wird bei manchen Erkrankungen wie der Zöliakie über eine Resistenz gegenüber dem Wachstumshormon ebenfalls unabhängig von seiner Stimulierbarkeit beschrieben (178). Auch einzelne Stimulationstests scheinen nach der aktuellen Literatur unterschiedliche Spezifität bei einheitlich hoher Sensitivität zu haben. So wird teilweise Östrogen (181), andernorts jedoch Arginin und GHRH (183) als enorm sensitiv und spezifisch als GH-Stimulus bei GH-Mangel wachstumsgestörter Kinder beschrieben. Andere Quellen kritisieren die Stimulationsverfahren aufgrund der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden der Substanzspiegel, wobei ELISA und immunradiometrische Verfahren die genauesten Ergebnisse liefern (182).

Viele Autoren zeigen in ihren Untersuchungen die hohe Aussagekraft einer Kombination diagnostischen Methoden wie IGF-I, IGFBP-3, GH-Spiegel und seine Stimulationstests (184, 185, 186, 187). Außerdem wird eine wichtige Rolle der MRT des Schädels zugeschrieben, die beispielsweise morphologische Veränderungen der Hypophyse aufzeigen könnte (38). Unsere Daten zeigen eine fehlende Korrelation zwischen dem Auftreten von Wachstumsstörungen und Änderungen der IGF-I und IGFBP-3 –Spiegeln jedweder Art. Von 34 Kinder, die eine Wachstumsstörung aufwiesen, hatten 7 Kinder (20,6%) pathologische IGF-I Werte, und 2 Kinder (5,9%) pathologische IGFBP-3 Werte, bei Kinder, die normal gewachsen waren, fanden sich bei 6 Patienten (25%) pathologische IGF-I Werte und bei keinem Patienten ließen sich pathologische IGFBP-3 Werte nachweisen. Einen signifikanten Unterschied konnte man nicht beobachten. Nach hiesiger Untersuchung können wir unsere Meinung einem großen Teil der Autoren anschließen, die IGF-I, IGFBP-3 als nicht ausreichend spezifisch und sensitiv halten (188, 189, 190, 191).

Über einen Zusammenhang zwischen erniedrigten GH-Spiegeln, pathologischen Ergebnissen der Stimulationstests und der Wachstumsrate können wir nach unserer Untersuchung keine Aussage machen, da bei unseren Patienten die

Untersuchung der Wachstumshormone auf die Bestimmung von IGF-I und IGFBP-3 beschränkt war.

Für uns ergab sich während der Studie die Frage, wann sich nach der HST Wachstumsstörungen bilden und wie sie sich in der Zeitachse entwickeln. Nach einigen Autoren ist bei insgesamt einem Drittel aller Patienten nach HST ein sofortiger Einfluss der TBI auf das Wachstum zu verzeichnen und nach 5 Jahren nur noch bei einem Drittel nachzuweisen (67, 154). Andererseits scheint die Art der Grunderkrankung einen Einfluss auf den Entstehungszeitpunkt der Wachstumsstörungen zu haben. So treten Wachstumsstörungen bei Kindern mit Aplastischer Anämie 3 Jahre nach HST, bei Leukämie-Patienten schon 1 Jahr nach HST Wachstumsstörungen auf und halten dabei 4 Jahre an (16). Der Zeitpunkt der TBI ist dabei ebenfalls zu berücksichtigen. Durchführung der TBI vor der Pubertät könnte ein Risiko für Entstehen von Wachstumsstörungen in den ersten 3 Jahren darstellen (24).

In unserem Patientenkollektiv wurde der zeitliche Verlauf des Wachstums in seiner Frühphase 0–24 Monate nach HST, mittleren Phase 24–48 Monate nach HST in der Entwicklung der SDS-Werte getrennt für die beiden Gruppen, mit- und ohne TBI, untersucht. Auf die späte Phase –mehr als 48 Monate nach HST, wurde bei der Auswertung wegen der abgenommenen Patientenanzahl zu den späteren Zeitpunkten nicht eingegangen, da hieraus keine statistisch sinnvollen Aussagen entstünden. Somit betrachteten wir den zeitlichen Verlauf des Wachstums 0 – 48 Monate nach Durchführung der HST.

Man erkennt die Reduktion des SDS bezüglich der Körperlänge und des Körpergewichtes nach HST mit TBI gleichmäßig in der Früh – und mittleren Phase bis zu einem Beobachtungslimit von 48 Monaten.

Die Aussage, dass sich nach Radiatio bereits nach 1 Jahr Wachstumsstörungen eruieren lassen (12), können wir bestätigen. Der Einfluss der TBI auf das Wachstum lässt sich jedoch aber direkt nach ihrer Durchführung erkennen und anhand der Körpermaße, bzw. des SDS messen. Es lässt sich eine prompte Wirkung der TBI mit dem Einfluss auf die Körpergröße und das Körpergewicht erkennen. In der Gruppe ohne TBI bleibt die Körperlänge in etwa konstant, das Körpergewicht nimmt gleichmäßig in den 48 Monaten zu.

Es ließ sich feststellen, dass die meisten Wachstumsstörungen innerhalb der ersten 3 Jahre nach HST auftraten (Störung des Längenwachstums in 82,4%, der Gewichtsentwicklung in 83,3% und beides in 61,8% der Fälle), das Auftreten von Wachstumsstörungen zum späteren Zeitpunkt ist relativ selten.

Außerdem lässt es sich feststellen, dass die Störungen des Längenwachstums und gestörte Gewichtsentwicklung in 13 Fällen (38,2%) gleichzeitig auftraten, bei 9 Patienten (26,5%) war das Längenwachstum früher betroffen und 5

Patienten (14,7%) hatten primär gestörte Gewichtsentwicklung und erst später war das Längenwachstum beeinträchtigt. Bei 7 Patienten war nur das Längenwachstum beeinträchtigt (20,6%). Dadurch lassen sich die Rückschlüsse auf eine nutritive Ursache der Wachstumsstörungen nicht machen (25).

Von vielen Autoren wurde die Endgröße nach Wachstumsschluss beurteilt. Die Endgröße nimmt nach TBI signifikant ab (24, 25, 26, 27, 60, 95, 130, 132, 222). So wurde gezeigt, dass Patienten, die nicht bestrahlt worden sind, selten eine Wachstumsstörung entwickeln und ihre Endgröße meist erreichen können. Das unterstreicht ebenfalls den Störfaktor Radiatio (TBI) im Rahmen der HST bezüglich des Wachstums (9, 10, 12, 14).

Eine Untersuchung der Endgrößen der Kinder, die nach vielen Studien eine signifikante Abnahme bei knochenmarktransplantierten Kindern zeigt (2, 3, 10, 60, 14, 16, 27, 31, 48, 82, 95), konnte in unserem Patientenkollektiv nicht durchgeführt werden, da unsere statistischen Auswertungen zum spätesten Zeitpunkt von 48 Monaten nach HST endeten. Für die meisten Patienten war dieses Intervall somit zu kurz um eine Aussage bezüglich der Endgröße machen zu können. Die Fallzahl der Patienten, die über 48 Monate und teilweise bis zu 102 Monaten nachbeobachtet wurden war zu gering um eine verwertbare Aussage machen zu können.

Zusammenfassend wurde in der Arbeit gezeigt, dass

1. für TBI, bzw. TBI plus Radiatio vor HST, aber auch für die Art der Transplantation und Wachstumsstörungen ein signifikanter Zusammenhang besteht. Dies bedeutet, dass von den untersuchten Faktoren nur TBI, Zusammentreffen von TBI und sonstiger Radiotherapie und der HST- Typ eine statistisch bewiesene Auswirkung auf das Wachstum aufweist.
2. TBI bei allogenen verwandter Transplantation und bei 6 bis 10 –jährigen Kindern besonders häufig zur Entwicklung der Wachstumsstörungen führt
3. in der Gruppe nach TBI sich eine gleichmäßige Reduktion des SDS bezüglich der Körperlänge und des Körpergewichtes nach HST in der Früh – und mittleren Phase erkennt lässt.
4. die meisten Wachstumsstörungen sich innerhalb der ersten 3 Jahre nach HST entwickeln.
5. unsere Daten keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Wachstumsstörungen und Änderungen der IGF-I und IGFBP-3 –Spiegeln jedweder Art und pathologisches Knochenalter zeigen.

Aus unserer Arbeit und der vorliegenden Datenlage ergibt sich eine Empfehlung für das mögliche diagnostische Vorgehen bei der Suche nach Wachstumsstörungen im Verlauf nach einer HST. Den zentralen Platz sollten weiterhin die regelmäßigen Bestimmungen der Körperlänge und Körpergewichtes einnehmen (23). Es wäre gerechtfertigt, nach 2-3 Jahren nach Abschluss einer HST eine Stuserhebung durchzuführen (12, 24), die z.B. einen Wachstumshormonstimulationstest (181, 182, 83), eine MRT- Aufnahme des Schädels mit Beurteilung der Hypophyse (38) und Röntgenaufnahme der li. Hand zur Knochenalterbestimmung (224, 225) beinhalten würde. Andererseits wäre eine Wiederholung der Untersuchung in der Pubertät sinnvoll, da die Wachstumsstörungen sich in der Pubertät häufig präsentieren (24). Ebenfalls sollten diese Untersuchungen frühzeitig bei dem Verdacht einer Wachstumsstörung durchgeführt werden.

Jährliche Kontrollen von IGF-I und IGF-BP-3 und des Knochenalters scheinen nicht sinnvoll zu sein (60, 188, 189, 190, 191) und sind verzichtbar.

6. Zusammenfassung.

In der vorgelegten Arbeit wird das Wachstum nach der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen und ihrer Konditionierungsverfahren wie Bestrahlung und Chemotherapie an einem gemischtgeschlechtlichen Kollektiv von 58 Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 16,5 Jahren mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen untersucht.

Es handelt sich hierbei um ein Follow-up von 2 bis 10 Jahren, wobei die Veränderung der Körpergröße und des Körpergewichtes zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen wird. In der Untersuchung finden einzelne Einflussgrößen wie das Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, Organschäden, Ausgangskörpermaße sowie die Art der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen und der Bestrahlung besondere Berücksichtigung.

Des Weiteren wurden diagnostische Mittel wie Knochenalter, IGF-I- und IGFBP-3 –Serumspiegel zur Erfassung einer Wachstumsstörung und hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes oder der Aussagekraft untersucht.

Als Ergebnis zeigte sich bei etwa der Hälfte (58 %) der Patienten eine Wachstumsstörung. In den beiden nun so entstandenen Patientengruppen waren Patienten jeweils mit verschiedenen Einflussgrößen, bzw. mit potentiell das Wachstum beeinflussenden Faktoren in unterschiedlicher Häufigkeit vorhanden. Ein signifikanter Einfluss ließ sich nur für die Ganzkörperbestrahlung (TBI), Kombination aus der TBI und der konventionellen Strahlentherapie und den HST- Typ (allogen unverwandt und autolog) als Einflussgröße feststellen. Außerdem ließ es sich feststellen, dass die Kinder im Alter von 6-10 Jahren häufiger eine Wachstumsstörung nach TBI entwickeln, als die in anderen Altersgruppen und dass Patienten nach der allogen verwandten HST häufiger eine Wachstumsstörung nach TBI entwickelten, als nach anderen Transplantationsarten. Alle anderen Therapiemodalitäten sowie Organschäden hatten auf das Wachstum keinen signifikanten Einfluss. Die Endkörpergröße, bzw. das Endgewicht konnten im Rahmen dieser Arbeit wegen des zu kurzen Untersuchungszeitraumes und der zu geringen Patientenzahl nicht untersucht werden.

Die Bestimmung des Knochenalters und IGF-I und IGFBP-3 haben keinen hohen Vorhersagewert und waren für die Detektion von Wachstumsstörungen nicht ausreichend.

Als eine Alternative für das diagnostische Vorgehen wären Statuserhebungen nach einem etwa 2-3-jährigem Intervall nach HST- Abschluss sowie in der Pubertät, oder bei dem Verdacht einer Wachstumsstörung zu empfehlen. Diese sollten z.B. einen Wachstumshormonstimulationstest, Knochenalterbestimmung und eine MRT- Aufnahme des Schädels mit Beurteilung der Hypophyse beinhalten. Routinemäßig ist die Bestimmung von Körperlänge und Körpergewicht ausreichend.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramovitz LZ, Senner AM (1995). "Pediatric bone marrow transplantation update." Oncol Nurs Forum **22**(1): 107-115; quiz 16-17.
2. Al-Kasim FA, Thornley I (2002). "Single-centre experience with allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in childhood: similar survival after matched-related and matched-unrelated donor transplants." Br J Haematol **116**(2): 483-490.
3. Amin P, Shah S (2001). "Adverse metabolic and cardiovascular risk following treatment of acute lymphoblastic leukaemia in childhood; two case reports and a literature review." Diabet Med **18**(10): 849-853.
4. Apperley J, Cohnen A, Niethammer D, Socie G (2000). "Late Complications." The EBMT handbook 2000 revised edition blood and marrow transplantation Chapter 13: 183-199
5. Atra A, Pinkerton R (1996). "Autologous stem cell transplantation in solid tumours of childhood." Ann Med **28**(2): 159-164.
6. Bacigalupo A, Van Lint MT (1986). "Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission." Bone Marrow Transplant **1**(1): 75-80.
7. Billett AL and Sallan SE (1993). "Autologous bone marrow transplantation in childhood acute lymphoid leukemia with use of purging." Am J Pediatr Hematol Oncol **15**(2): 162-168.
8. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K (1990). „ A specific Radioimmunassey for the groth (GH)- Dependent Somatomedin- Binding Protein: Ist Use for Diagnosis of GH- Deficiency." J Clin Endocrinol Metab **70**(5): 1292-1298
9. Borgstrom B, Bohme P (1994). „Thyroid funktion in children after allogenic bone marrow transplantation." Bone Marrow Transplant **13**(1): 59-64

10. Boulad F, Steinherz P (1999). "Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: a single-institution study." J Clin Oncol **17**(1): 197-207.
11. Bozzola M, Albanese A, Butler GE, Cherubini V, Cicognani A, Caruso-Nicoletti M, Crowne E, De Sanctis V, Di Battista E, Hokken-Koelega AC, Severi F, Wonke B and Cavallo L (2001). "Unresolved problems in optimal therapy of pubertal disorders in oncological and bone marrow transplanted patients." J Pediatr Endocrinol Metab **14** Suppl 2: 997-1002.
12. Bozzola M, Giorgiani G, Locatelli F, Cisternino M, Gambarana D, Zecca M, Torcetta F, Severi F (1993). "Growth in Children after Bone Marrow Transplantation." Horm Res **39**: 122-126
13. Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, Esperou H, Michon J, Devergie A (1997). "Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation." J Pediatr **130**(5): 785-792
14. Brauner R, Thibaud E (1990). "[Gonadal function after cancer treatments in childhood]." Ann Pediatr (Paris) **37**(7): 437-443.
15. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB (1998). "Growth hormone status in adult treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood." Clin Endocrinol **48**: 777-783
16. Bushhouse S, Ramsay NK (1989). "Growth in children following irradiation for bone marrow transplantation." Am J Pediatr Hematol Oncol **11**(2): 134-140.
17. Carlson K, Lonnerholm G, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B (1992). "Thyroid funktion after autologous bone marrow transplant." Bone Marrow Transplant **10**(2): 123-127
18. Casper J, Camitta B (1995). "Unrelated bone marrow donor transplants for children with leukemia or myelodysplasia." Blood **85**(9): 2354-2363.
19. Cerveri I, Zoia MC, Fulgoni P, Corsico A, Casali L, Tinelli C, Zecca M, Giorgiani G and Locatelli F (1999). "Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation." Thorax **54**(2): 131-135.

20. Chlebowski RT (1991). "Nutritional support of the medical oncology patient." Hematol Oncol Clin North Am **5**(1): 147-160.
21. Chou RH, Wong GB (1996). "Toxicities of total-body irradiation for pediatric bone marrow transplantation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **34**(4): 843-851.
22. Cicognani A, Cacciari E, Pesson A, Pasini A, De Iasio R, Gennari M, Alvisi P, Pirazzoli P (1999). "Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated growth hormone(GH) in the evaluation of children treated for malignancy." J Pediatr Endocrinol Metab **12**(Suppl 2): 629-638
23. Clarson CL (1999). "Growth failure after treatment of pediatric brain tumors." J Pediatr **103**: E37
24. Clement-De Boers A, Oostdijk W, van Weel-Sipman MN, van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM (1996). "Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children." J Pediatr **129**: 544-550
25. Cohen A, Duell T, Socie G, van Lint MT, Weiss M, Tichelli A, Rovelli A, Apperley JF, Ljungman P and Kolb HJ (1999). "Nutritional status and growth after bone marrow transplantation (BMT) during childhood: EBMT Late-Effects Working Party retrospective data. European Group for Blood and Marrow Transplantation." Bone Marrow Transplant **23**(10): 1043-1047.
26. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, Gaiero A, Leiper AD, Dopfer R, Cahn JY, Merlo F, Kolb HJ and Socie G (1999). "Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT." Blood **93**(12): 4109-4115.
27. Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, Uderzo C, Morchio A, Pezzini C, Masera G, Bacigalupo A and Romano C (1996). "Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood." Arch Dis Child **74**(5): 437-440.
28. Cohen A, van Lint MT (1995). "Growth in patients after allogeneic bone marrow transplant for hematological diseases in childhood." Bone Marrow Transplant **15**(3): 343-348.

29. Cohen P, Ocrant I, Fielder PJ, Neely EK, Gargosky SE, Deal CI, Ceda GP, Youngman O, Pham H, Lamson G (1992). "Insulin-like growth factors (IGFs): implications for aging." Psychoneuroendocrinology **17**(4): 335-342.
30. Cohen A, Rovelli R (1998). "Endocrine late effects in children who underwent bone marrow transplantation: review." Bone Marrow Transplant **21** (Suppl 2): S64-67.
31. Couto- Silva AC, Trivin C, Esperou H, Michon J, Fischer A, Brauner R (2000). "Changes in height, weight and plasma leptin after bone marrow transplantation." Bone marrow Transplant **26**(11): 1205-1210
32. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J and Brauner R (2001). "Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood." Bone Marrow Transplant **28**(1): 67-75.
33. Cowell CT, Quigley CA, Moore B, Kirk JA, Bergin M, Jimenez M, Stevens MM, Howard NJ, Menser MA, Silink M (1988). "Growth and growth hormone therapy of children treated for leukaemia." Acta Paediatr Scand Suppl **343**: 152-161
34. Critchley HO, Bath LE and Wallace WH (2002). "Radiation damage to the uterus - review of the effects of treatment of childhood cancer." Hum Fertil (Camb) **5**(2): 61-66.
35. Dallorso S, Rivabella L (1994). "[High-dose chemotherapy, G-CSF and the use of peripheral blood progenitor cells in patients with poor-prognosis neuroblastoma]." Pediatr Med Chir **16**(3): 235-240.
36. Davies SM, Ramsay NK (2000). "Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia." J Clin Oncol **18**(2): 340-347.
37. De Sanctis V, Galimberti M, Lucarelli G, Angelucci E, Ughi M, Baronciani D, Polchi P, Giardini C, Bagni B and Vullo C (1993). "Pubertal development in thalassaemic patients after allogenic bone marrow transplantation." Eur J Pediatr **152**(12): 993-997.
38. De Sanctis V (2002). "Growth and puberty and its management in thalassaemia." Horm Res **58** Suppl 1: 72-79.

39. De Simone M, Verrotti A, Iughetti L, Palumbo M, Di Bartolomeo P, Oliosio P and Rosato T (2001). "Final height of thalassemic patients who underwent bone marrow transplantation during childhood." Bone Marrow Transplant **28**(2): 201-205.
40. Devalck C, Ferster A, De Laet MH, Nafa S, Bujan W, Azzi N, Ben Salah H, Corrazza F, Vergauwen P and Sariban E (1992). "[Autologous bone marrow graft in solid tumors in childhood]." Rev Med Brux **13**(6): 201-206.
41. Donaldson SS (2002). "Pediatric Hodgkin's disease--up, up, and beyond." Int J Radiat Oncol Biol Phys **54**(1): 1-8.
42. Dopfer R and Niethammer D (1993). "Report on the international workshop of the Kind Philipp Foundation on late effects after bone marrow transplantation in childhood malignancies." Pediatr Hematol Oncol **10**(1): 63-84.
43. Dopfer R, Berthold F (1989). "Bone marrow transplantation in children with neuroblastoma." Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch **116**(3-4): 427-436.
44. Dopfer R, Henze G (1991). "Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study." Blood **78**(10): 2780-2784.
45. Eames GM, Crosson J, Steinberger J, Steinbuch M, Krabill K, Bass J, Ramsay NK and Neglia JP (1997). "Cardiovascular function in children following bone marrow transplant: a cross-sectional study." Bone Marrow Transplant **19**(1): 61-66.
46. Engelhard D (1998). "Bacterial and fungal infections in children undergoing bone marrow transplantation." Bone Marrow Transplant **21** Suppl 2: S78-80.
47. Fisher VL (1999). "Long-term follow-up in hematopoietic stem-cell transplant patients." Pediatr Transplant **3** Suppl 1: 122-129.
48. Fletcher BD, Crom DB, Krance RA and Kun LE (1994). "Radiation-induced bone abnormalities after bone marrow transplantation for

- childhood leukemia." Radiology **191**(1): 231-235.
49. Forest MG, De Peretti E and Bertrand J (1976). "Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty." Clin Endocrinol (Oxf) **5**(5): 551-569.
 50. Fukuda M, Kojima S (1992). "Autotransplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in childhood neuroblastoma and non-Hodgkin's lymphoma." Br J Haematol **80**(3): 327-331.
 51. Fulgoni P, Zoia MC, Corsico A, Beccaria M, Georgiani G, Bossi G and Cerveri I (1999). "Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia." Chest **116**(5): 1163-1167.
 52. Gadner H and Haas OA (1992). "Experience in pediatric myelodysplastic syndromes." Hematol Oncol Clin North Am **6**(3): 655-672.
 53. Gluckman E, Zucker JM, Sanders JE, Pritchard S Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witterspoon RP, Deeg HJ, Doney KC, Sullivan KM, Appelbaum FR (1986). "Growth and development following marrow transplantat for leukaemia." Blood **68**(5): 1129-1135
 54. Gordon BG, Weisenburger DD (1994). "Peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents: role of bone marrow transplantation." Leuk Lymphoma **14**(1-2): 1-10.
 55. Griese M, Rampf U (2000). "Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center." Pediatr Pulmonol **30**(5): 393-401.
 56. Guinan EC, Tarbell NJ (1988). "Intravascular hemolysis and renal insufficiency after bone marrow transplantation." Blood **72**(2): 451-455.
 57. Hasle H (1994). "Myelodysplastic syndromes in childhood--classification, epidemiology, and treatment." Leuk Lymphoma **13**(1-2): 11-26.
 58. Heath JA, Kurland G, Spray TL, Kernan NA, Small TN, Brochstein JA, Gillio AP, Boklan J, O'Reilly RJ and Boulad F (2001). "Lung transplantation after allogeneic marrow transplantation in pediatric patients: the Memorial Sloan-Kettering experience." Transplantation **72**(12): 1986-1990.

59. Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N and Muller J (1999). "Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood." Bone Marrow Transplant **23**(3): 259-263.
60. Holm K, Nysom K, Rasmussen MH, Hertz H, Jacobsen N, Skakkebaek NE, Krabbe S and Muller J (1996). "Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency." Bone Marrow Transplant **18**(1): 163-170.
61. Hovi L, Tapanainen P, Saarinen-Pihkala UM and Siimes MA (1997). "Impaired androgen production in female adolescents and young adults after total body irradiation prior to BMT in childhood." Bone Marrow Transplant **20**(7): 561-565.
62. Ikuta K, Fujioka K (1993). "[High-dose busulfan, VP-16 and ACNU therapy with stem cell transplantation for the treatment of children with acute leukemia]." Rinsho Ketsueki **34**(5): 636-642.
63. Johnson FL (1990). "Role of bone marrow transplantation in childhood lymphoblastic leukemia." Hematol Oncol Clin North Am **4**(5): 997-1008.
64. Johnson FL and Rubin CM (1992). "Allogeneic marrow transplantation in the treatment of infants with cancer." Br J Cancer Suppl **18**: S76-79.
65. Juul A (2001). "The effects of oestrogens on linear bone growth." Hum Reprod Update **7**(3): 303-313.
66. Kaplan EB, Wodell RA (1994). "Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children." Bone Marrow Transplant **14**(4): 613-621.
67. Kato S, Yabe M, Yabe H, Kubota C, Hinohara T, Hattori K and Shinohara O (1991). "Allogeneic bone marrow transplantation in childhood leukemia." Acta Paediatr Jpn **33**(4): 548-557.
68. Kirk JA, Raghupathy P, Stevens MM, Cowell CT, Menser MA, Bergin M, Tink A, Vines RH, Silink M (1987). "Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia." Lancet **1**: 190-193

69. Kubota M, Akiyama Y (1998). "Second malignancy following treatment of acute lymphoblastic leukemia in children." Int J Hematol **67**(4): 397-401.
70. Ladenstein R, Peters C, Minkov M, Emminger-Schmidmeier W, Mann G, Hocker P, Hawliczek R, Rosenmayr A, Fink FM, Niederwieser D and Gadner H (1997). "A single centre experience with allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia in childhood." Klin Padiatr **209**(4): 201-208.
71. Larsen EC, Loft A, Holm K, Muller J, Brocks V and Andersen AN (2000). "Oocyte donation in women cured of cancer with bone marrow transplantation including total body irradiation in adolescence." Hum Reprod **15**(7): 1505-1508.
72. Lauritzen C (1979). "[Hormonal regulation and hormone therapy in childhood and adolescence. Part 1: development of endocrine glands, hormone production, menarche and secondary sex characteristics]." Fortschr Med **97**(18): 863-868.
73. Lawton CA, Cohen EP (1991). "Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation." Cancer **67**(11): 2795-2800.
74. Le Heup B, von Bueltingloewen A, Bordigoni P, Sommelet D and Pierson M (1993). "[Endocrinal sequela in bone marrow transplantations during childhood and adolescence]." Ann Padiatr (Paris) **40**(7): 463-468.
75. Leahey AM, Teunissen H (1999). "Late effects of chemotherapy compared to bone marrow transplantation in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia and myelodysplasia." Med Pediatr Oncol **32**(3): 163-169.
76. Leibundgut K, Hirt A (1994). "Single institution experience with mobilization, harvesting, and reinfusion of peripheral blood stem cells in children with a solid tumor or leukemia." Pediatr Hematol Oncol **11**(2): 215-221.
77. Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM and Plowman PN (1987). "The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrinefunction." Br J Haematol **67**(4): 419-426.

78. Leiper AD (2002). "Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II." Br J Haematol **118**(1): 23-43.
79. Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Kun LE, Bowman LC, Razzouk BI, Mathew P, Shearer P, Evans WE and Pui CH (2000). "Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **18**(18): 3273-3279.
80. Lieper AD (2002). "Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I." Br J Haematol **118**(1): 3-22.
81. Liesner R and Goldstone AH (1997). "Treatment of childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia." J Intern Med Suppl **740**: 29-36.
82. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM and Chessells JM (1994). "Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood." J Clin Oncol **12**(5): 916-924.
83. Lin KH, Jou ST (1994). "Bone marrow transplantation for childhood acute myelogenous leukemia." Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi **35**(5): 415-422.
84. Locasciulli A (2002). "Acquired aplastic anemia in children: incidence, prognosis and treatment options." Paediatr Drugs **4**(11): 761-766.
85. Locasciulli A, Bacigalupo A (1990). "Hepatitis B virus (HBV) infection and liver disease after allogeneic bone marrow transplantation: a report of 30 cases." Bone Marrow Transplant **6**(1): 25-29.
86. Locatelli F, Pession A, Bonetti F, Maserati E, Prete L, Pedrazzoli P, Zecca M, Prete A, Paolucci P, Cazzola M (1994). "Busulfan, cyclophosphamide and melphalan as conditioning regimen for bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndromes." Leukemia **8**(5):844-849
87. Locatelli F and Burgio GR (1998). "Transplant of hematopoietic stem cells in childhood: where we are and where we are going." Haematologica **83**(6): 550-563.

88. Locatelli F, Perotti C (1998). "Transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by haematopoietic growth factors in childhood." Bone Marrow Transplant **22** Suppl 5: S51-55.
89. Matsuyama T, Horibe K (2000). "Bone marrow transplantation for children with acute myelogenous leukaemia in the first complete remission." Eur J Cancer **36**(3): 368-375.
90. Matsuyama T, Kojima S (1998). "Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen." Bone Marrow Transplant **22**(1): 21-26.
91. Matsuzaki A, Ishii E, Nagatoshi Y, Eguchi H, Koga H, Yanai F, Inada H, Nibu K, Tamai Y, Akiyoshi K, Nakayama H, Hara T, Take H, Miyazaki S and Okamura J (2001). "Long-term outcome of treatment with protocols AL841, AL851, and ALHR88 in children with acute lymphoblastic leukemia: results obtained by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group." Int J Hematol **73**(3): 369-377.
92. Mauras N, Rogol AD, Haymond MW and Veldhuis JD (1996). "Sex steroids, growth hormone, insulin-like growth factor-1: neuroendocrine and metabolic regulation in puberty." Horm Res **45**(1-2): 74-80.
93. Mayer EI, Dopfer RE, Klingebiel T, Scheel-Walter H, Ranke MB and Niethammer D (1999). "Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during childhood." Pediatr Transplant **3**(1): 38-44.
94. Mehta A, Hindmarsh P (2000). "Growth hormone deficiency in children." Pharm J **264** (7101): 917-921
95. Melin AE, Adan L, Leverger G, Souberbielle JC, Schaison G, Brauner R (1998). „Groth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia." Eur J Pediatr **157**: 703-707
96. Michel G, Gluckman E (1994). "Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle." J Clin Oncol **12**(6): 1217-1222.

97. Moussalem M, Esperou Bourdeau H, Devergie A, Baruchel A, Ribaud P, Socie G, Parquet N, Traineau R, Hirsch I, Schaison G and et al. (1995). "Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: factors predictive of survival, relapse and graft-versus-host disease." Bone Marrow Transplant **15**(6): 943-947.
98. Muller J (2002). "Disturbance of pubertal development after cancer treatment." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **16**(1): 91-103.
99. Nesbit ME, Jr, Buckley JD (1994). "Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Group." J Clin Oncol **12**(1): 127-135.
100. Niemeyer C, Stollmann-Gibbels B (1992). "[Myelodysplastic diseases in childhood]." Klin Padiatr **204**(4): 190-197.
101. Nysom K, Holm K, Hesse B, Ulrik CS, Jacobsen N, Bisgaard H and Hertz H (1996). "Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma." Arch Dis Child **74**(5): 432-436.
102. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Jacobsen N, Muller J and Molgaard C (2001). "Degree of fatness after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma." Bone Marrow Transplant **27**(8): 817-820.
103. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Jacobsen N, Muller J and Molgaard C (2000). "Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma." Bone Marrow Transplant **25**(2): 191-196.
104. Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H and Hesse B (1998). "Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood." Br J Cancer **78**(1): 21-27.
105. Oakhill A, Pamphilon DH (1996). "Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission." Br J Haematol **94**(3): 574-578.
106. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM (1995). "Effect of chemotherapy on growth." Acta paediatr Suppl **411**: 52-56

107. Ohira M (1990). "[Autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer]." Gan To Kagaku Ryoho **17**(12): 2299-2306.
108. Olshan JS, Willi SM (1993). "Growth hormone function and treatment following bone marrow transplant for neuroblastoma." Bone Marrow Transplant **12**(4): 381-385.
109. Ortega JJ, Diaz de Heredia C, Olive T, Bastida P, Llord A, Armadans L, Torrabadella M and Massuet L (2003). "Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy." Haematologica **88**(3): 290-299.
110. Paolucci P, Dini G (1991). "Bone marrow transplantation in childhood: a report from the AIEOP-BMT group registry." Bone Marrow Transplant **7** Suppl 3: 3-8.
111. Parsons SK, Castellino SM, Lehmann LE, Eickhoff CE, Tarbell NJ, Sallan SE, Weinstein HJ and Billett AL (1996). "Relapsed acute lymphoblastic leukemia: similar outcomes for autologous and allogeneic marrow transplantation in selected children." Bone Marrow Transplant **17**(5): 763-768.
112. Patzer L, Hempel L, Ringelmann F, Misselwitz J, Fuchs D, Zintl F, Brandis M, deBroe ME and Zimmerhackl LB (1997). "Renal function after conditioning therapy for bone marrow transplantation in childhood." Med Pediatr Oncol **28**(4): 274-283.
113. Patzer L, Kentouche K (2003). "Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood." Pediatr Nephrol **18**(7): 623-635.
114. Pechumer H, Bender-Gotze C (1992). "[Juvenile chronic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Experiences with bone marrow transplantation in childhood in 5 cases]." Monatsschr Kinderheilkd **140**(5): 307-312.
115. Perez Rodriguez MJ, Alonso Blanco M, Otheo De Tejada Barasoain E, Maldonado Regalado MA, Munoz Villa A and Barrio Castellanos R (2000). "[Evaluation of gonadal function in post-pubertal patients after bone marrow transplantation during childhood objective]." An Esp Pediatr **53**(4): 324-329.

116. Pession A, Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Prete A, Bonetti F, Paolucci G (1998). "Cyclosporine- A as GVHD prophylaxis in allogenic BMT for childhood acute leukemia. AIEOP- BMT group." Bone Marrow Transplant **21** Suppl 2: 101-105
117. Pihkala J, Saarinen UM, Lundstrom U, Salmo M, Virkola K, Virtanen K, Siimes MA, Pesonen E (1994). "Effects of bone marrow transplantation on myocardial function in children." Bone Marrow Transplant **13**(2): 149-155
118. Preece MA (1997). "Making a rational diagnosis of growth-hormone deficiency." J Pediatr **131**: 61-64
119. Quigley PM, Yeager AM (1994). "The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children." Pediatr Pulmonol **18**(6): 361-367.
120. Raivio T, Huhtaniemi I, Anttila R, Siimes MA, Hagenas L, Nilsson C, Pettersson K and Dunkel L (1996). "The role of luteinizing hormone-beta gene polymorphism in the onset and progression of puberty in healthy boys." J Clin Endocrinol Metab **81**(9): 3278-3282.
121. Reiter EO (1987). "Neuroendocrine control processes. Pubertal onset and progression." J Adolesc Health Care **8**(6): 479-491.
122. Rimm IJ and Rapoport JM (1990). "Bone marrow transplantation for the Wiskott-Aldrich syndrome. Long-term follow-up." Transplantation **50**(4): 617-620.
123. Roemmich JN and Rogol AD (1999). "Hormonal changes during puberty and their relationship to fat distribution." Am J Human Biol **11**(2): 209-224.
124. Rona RJ, Tanner JM. (1977). "Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales." Arch Dis Child **52**: 197-208
125. Rossetti F, Messina C, Miniero R, Busca A, Sotti G, Cesaro S, Zanesco L, Colleselli P and Scotti G (1993). "ABMT for early isolated extramedullary relapse of childhood ALL." Bone Marrow Transplant **12**(1): 37-41.
126. Sanders JE, MD (1997). „Bone Marrow Transplantation for pediatric malignancies." Pediatr Clin Of Nord Am **44**-4: 1005-1021

127. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED (1988). "Ovarian funktion following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia." J Clin Oncol **6**(5): 813-818
128. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A and Sklar C (1997). "Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood." J Pediatr **130**(2): 210-216.
129. Schroeder H, Pinkerton CR (1991). "High dose melphalan and total body irradiation with autologous marrow rescue in childhood acute lymphoblastic leukaemia after relapse.
" Bone Marrow Transplant **7**(1): 11-15.
130. Shalet SM and Brennan BM (1998). "Growth and growth hormone status following treatment for childhood leukaemia." Horm Res **50**(1): 1-10.
131. Shank BM (1996). "Total body irradiation for bone marrow transplantation." 38th Annual Meeting ASTRO
132. Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, Matsumoto M, Shimizu T, Yasuda Y, Hattori K, Kubota C, Yabe H, Yabe M, Kato S, Shinohara O (2001). "Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children." Endocr J **48**(2): 133-138
133. Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, Matsumoto M, Shimizu T, Yasuda Y, Hattori K, Kubota C, Yabe H, Yabe M, Kato S and Shinohara O (2001). "Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children." Endocr J **48**(2): 133-138.
134. Shusterman S and Meadows AT (2000). "Long term survivors of childhood leukemia." Curr Opin Hematol **7**(4): 217-222.
135. Sklar CA (1991). "Growth and pubertal development in survivors of childhood cancer." Pediatrician **18**(1): 53-60.
136. Sklar CA (1997). "Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer" Pediatr Clin North Am **44**: 489-503
137. Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, Sullivan KM, Rowlings PA, Kingma DW, Banks PM, Travis WD,

- Witherspoon RP, Sanders J, Jaffe ES and Horowitz MM (2000). "New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia." J Clin Oncol **18**(2): 348-357.
138. Suttorp M, Lion T (1996). "[Treatment of chronic myeloid leukemia in children and adolescents--concept of the multicenter pilot study CML-ped.]." Klin Padiatr **208**(4): 242-249.
139. Takaue Y (1994). "[Peripheral blood stem cell transplantation: present status and future prospects]." Rinsho Ketsueki **35**(5): 475-482.
140. Tanner JM, Peter SW, Davis BSc (1985). "Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children". J Pediatrics **107** (3): 317-329.
141. Tarbell NJ, Guinan EC (1990). "Renal insufficiency after total body irradiation for pediatric bone marrow transplantation." Radiother Oncol **18** Suppl 1: 139-142.
142. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L and Lipsanen-Nyman M (2000). "Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood." Lancet **356**(9234): 993-997.
143. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF (1998). "Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure." Bone Marrow Transplant **22**(10): 989-994.
144. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF (1998). "Ovarian function after autologous bone marrow transplant in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure." Bone Marrow Transplant **22**(10): 989-994
145. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J and Brauner R (1998). "Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood." Bone Marrow Transplant **21**(3): 287-290.
146. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN and Leiper AD (1993). "Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood." Acta Endocrinol (Copenh) **128**(6): 508-512.

147. Thuret I, Michel G, Carla H, Chambost H, Blaise D, Demeocq F and Maraninchi D (1995). "Long-term side-effects in children receiving allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission of acute leukaemia." Bone Marrow Transplant **15**(3): 337-341.
148. Tiedemann K, Waters KD, Tauro GP, Tucker D and Ekert H (1993). "Results of intensive therapy in childhood acute myeloid leukemia, incorporating high-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in first complete remission." Blood **82**(12): 3730-3738.
149. Torres A, Martinez F (1989). "Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second complete remission." Bone Marrow Transplant **4**(6): 609-612.
150. Traggiai C, Stanhope R, Nussey S and Leiper AD (2003). "Diabetes mellitus after bone marrow transplantation during childhood." Med Pediatr Oncol **40**(2): 128-129.
151. Trollmann R, Strehl E, Wenzel D, Dörr HG (1998). „Arm span, serum IGF-I and IGFBP-3 levels as screening parameters for the diagnosis of growth hormone deficiency in patients with meningocele- preliminary data.” Eur J Pediatr **157**: 451-455
152. Uderzo C, Dini G, Locatelli F, Miniero R and Tamaro P (2000). "Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies." Haematologica **85**(11 Suppl): 47-53.
153. Uderzo C, Rondelli R, Dini G, Dallorso S, Messina C, Miniero R, Locatelli F, De Manzini A, Pession A, Balduzzi A (1995). "High-dose vincristine, fractionated total-body irradiation and cyclophosphamide as conditioning regimen in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission: a 7-year Italian multicentre study." Br J Haematol **89**(4): 790-797.
154. Uderzo C, Biagi E (2000). "Bone marrow transplantation for childhood hematological disorders: a global pediatric approach in a twelve year single center experience." Pediatr Med Chir **21**(4): 157-163.
155. Uderzo C, Valsecchi MG (1995). "Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow

- transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association." J Clin Oncol **13**(2): 352-358.
156. Uderzo C, Valsecchi MG (1997). "Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first remission. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)." Br J Haematol **96**(2): 387-394.
157. Urban C, Schwingshandl J, Slave I, Gramillscheg A, Hauer C, Schmid G, Kaulfersch W, Borkenstein M (1988). „Endocrine function after BMT without the use of preparative Total Body Irradiation." Bone Marrow Transplant **3**: 291-296
158. Van Why SK, Friedman AL (1991). "Renal insufficiency after bone marrow transplantation in children." Bone Marrow Transplant **7**(5): 383-388.
159. Vignetti M, Rondelli R (1996). "Autologous bone marrow transplantation in children with acute myeloblastic leukemia: report from the Italian National Pediatric Registry (AIEOP-BMT)." Bone Marrow Transplant **18** Suppl 2: 59-62.
160. Vilska S, Lahteenmaki P, Kaihola HL and Salmi TT (1988). "Endocrine status and growth after malignancy treated in childhood or adolescence." Int J Fertil **33**(4): 283-290.
161. Vitale V, Barra S (1991). "Total body irradiation in the conditioning regimen for hematological malignancies." Bone Marrow Transplant **8** Suppl 1: 28-29.
162. Vowels MR, Lam-Po-Tang PR (1986). "Bone-marrow transplantation for haematological malignancy in childhood." Med J Aust **144**(7): 347-350.
163. Vowels MR, Lam-Po-Tang R (1985). "Bone marrow transplantation for malignant histiocytosis in childhood." Cancer **56**(12): 2786-2788.
164. Vowels MR, Lam-Po-Tang R (1990). "Bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia after marrow relapse." Med J Aust **152**(8): 416-418.

165. Wallace WHB (1997). "Growth and endocrine function following the treatment of childhood malignant disease." Paediatric Oncology **2nd** edn.: 706-731
166. Wheeler K, Leiper AD, Jannoun L and Chessells JM (1988). "Medical cost of curing childhood acute lymphoblastic leukaemia." Br Med J (Clin Res Ed) **296**(6616): 162-166.
167. Wingard JR, Plotnick LP, Freemer CS, Zahurak M, Piantadosi S, Miller DF, Vriesendorp HM, Yeager AM, Santos GW (1992). "Growth in children after BMT: Busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus Total Body Irradiation." Blood **79**: 1068-1073
168. Yoshihara T, Naya M (2003). "A preparatory regimen of total body irradiation, busulphan and melphalan for allogeneic bone marrow transplantation in childhood high-risk leukemia and lymphoma." Anticancer Res **23**(2C): 1739-1742.
169. Zecca M, Prete A (2002). "Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome." Blood **100**(4): 1192-1200.
170. Zimmermann SY, Klingebiel T, Koehl U, Soerensen J and Schwabe D (2002). "Tecelac as antithymocyte globulin in conditioning for childhood allogeneic stem cell transplantation." Bone Marrow Transplant **29**(12): 957-962.
171. Zintl F, Hermann J (1989). "Status of allogeneic bone marrow transplantation in childhood in the GDR." Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch **116**(3-4): 389-396.
172. Morris MJ (1981). "In vitro effects of anti-leucaemic drugs on cartilage metabolism and their effects on somatomedin production by the liver." Manchester University PhD thesis.
173. Green H, Mirokawa M, Nixon T (1985). "A dual effector theory of growth-hormone action." Differentiation **29**(3): 195-198.
174. Blum WH, Breier BH (1994). "Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs ." Growth Regulation **4**(Suppl. 1): 11-19.

175. Hibbert ME, Lannigan A, Landau LI, Phelan PD (1989). "Lung funktion values from a longitudinal study of healthy children and adolescents." Pediatr Pulmonol **7**: 101-109.
176. Sanders JE (1986), "Growth and development following marrow transplantation for leukemia". Blood **68**(5): 1129-1135.
177. Thomas L (1995): "Labor und Diagnose". Die Med. Verlagsgesellschaft, Marburg.
178. Jansson UH, Kristiansson B, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R (2003). "Short-term gluten challenge in children with coeliac disease does not impair spontaneous growth hormone secretion." J Pediatr Endocrinol Metab **16**(5): 771-778.
179. Barg E, Wikiera B, Bieniasz J, Wasikowa R (2001). "[Estimation of IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in serum in children with diabetes type 1 and growth disorders]." Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw **7**(2): 75-79.
180. Chrysis DC, Alexandrides TK, Koromantzou E, Georgopoulos N, Vassilakos P, Kiess W, Kratsch J, Beratis N. G, Spiliotis BE (2001). "Novel application of IGF-I and IGFBP-3 generation tests in the diagnosis of growth hormone axis disturbances in children with beta-thalassaemia." Clin Endocrinol (Oxf) **54**(2): 253-259.
181. Martinez AS, Domene HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ (2000). "Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency." J Clin Endocrinol Metab **85**(11): 4168-4172.
182. Mauras N, Walton P, Nicar M, Welch S, Rogol AD (2000). "Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay." Pediatr Res **48**(5): 614-618.
183. Aimaretti G, Bellone S, Bellone J, Chiabotto P, Baffoni C, Corneli G, Origlia C, de Sanctis C, Camanni F, Ghigo E (2000). "Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction." Clin Endocrinol (Oxf) **52**(3): 287-293.

184. Audi L, Antonia Llopis M, Luisa Granada M., Hermoso, F., del Valle, J., Dolores Rodriguez-Arno, M., Bel, J., Luzuriaga, C., Gallego, E., Marin, F. (2001). "[Low sensitivity of IGF-I, IGFBP-3 and urinary GH in the diagnosis of growth hormone insufficiency in slowly-growing short-statured boys. Grupo Espanol de Estudio de la Talla Baja]. " Med Clin (Barc) **116**(1): 6-11.
185. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, Shalet SM (2002). "Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood." Clin Endocrinol (Oxf) **56**(4): 503-507.
186. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B (2002). "Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test?" Clin Endocrinol (Oxf) **57**(2): 161-167.
187. Cappa M and S Loche (2003). "Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic." J Endocrinol Invest **26**(7 Suppl): 54-63.
188. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF, Shalet SM (2002). "Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients." J Clin Endocrinol Metab **87**(7): 3368-3372.
189. Phillip M, Moran O, Lazar L (2002). "Growth without growth hormone." J Pediatr Endocrinol Metab **15 Suppl 5**: 1267-1272.
190. Meyer, M. F., Menken, K. U., Zimny, S., Hellmich, B., Schatz, H. (2003). "Pitfall in diagnosing growth hormone deficiency in a hypochondroplastic patient with a delayed puberty." Exp Clin Endocrinol Diabetes **111**(3): 177-181.
191. Pandian R and Nakamoto JM (2004). "Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency." Clin Lab Med **24**(1): 141-174.
192. van Teunenbroek A, Stijnen T, Otten B, de Muinck Keizer-Schrama S, Naeraa RW, Rongen-Westerlaken C and Drop S (1996). "A regression method including chronological and bone age for predicting final height in

- Turner's syndrome, with a comparison of existing methods." Acta Paediatr **85**(4): 413-420.
193. Loder RT, Sundberg S, Gabriel K, Mehbod A and Meyer C (2004). "Determination of bone age in children with cartilaginous dysplasia (multiple hereditary osteochondromatosis and Ollier's enchondromatosis)." J Pediatr Orthop **24**(1): 102-108.
 194. Yeon KM (1997). "Standard bone-age of infants and children in Korea." J Korean Med Sci **12**(1): 9-16.
 195. Benso L, Vannelli S, Pastorin L, Angius P and Milani S (1996). "Main problems associated with bone age and maturity evaluation." Horm Res **45 Suppl 2**: 42-48.
 196. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T (1993). "Cataract formation after bone marrow transplantation." Ann Intern Med **119**: 1175-1180.
 197. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ (1995). "Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow up for adults treated with fractionated total body irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **32**: 661-670.
 198. Lawton CA, Fish BL, Moulder JE (1994). "Effect of nephrotoxic drugs on the development of radiation nephropathy after bone marrow transplantation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **28**: 883-889.
 199. Miralbel R, Bieri S, Mermillod B (1996). "Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effect of total body irradiation and graft-versus-host disease." Journal of Clinical Oncology **14**: 579-585.
 200. Mcay PJ, Murphy JA, Cameron S (1996). "Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation." Bone Marrow Transplant **17**: 63-66.
 201. Greulich WW, Pyle SI (1959): "Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist." Stanford, Calif. Univ. Press: 2nd edit.
 202. Vogt D (1966): "Wachstums- und Entwicklungsdiagnostik – Morphologische Beurteilung von Wachstum und Entwicklung des Kindes." Opitz/Schmidt: Handbuch der Kinderheilkunde II/1

203. Adam J (Hrsg.)(1992): „Einführung in die medizinische Biometrie.“
G.Fischer Verlag, Jena, Stuttgart.
204. Sachs L (1999): „Angewandte Statistik“. 9. Auflage Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York.
205. Yang JY, Yao Y (2004): ”[Analysis of 1268 patients with chronic renal failure in childhood: a report from 91 hospitals in China from 1990 to 2002]” Zhonghua Er Ke Za Zhi. **42**(10): 724-730.
206. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ (2005): ” Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome.” J Pediatr. **147**(2): 202-207.
207. Saland JM (2004): ”Osseous complications of pediatric transplantation.” Pediatr Transplant. **8**(4): 400-415.
208. Patzer L, Kentouche K, Ringelmann F, Misselwitz J (2003): “ Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood.“ Pediatr Nephrol. **18**(7): 623-635.
209. Rusconi R, Appiani A, Dacco V, Ardissino G, Testa S, Carnelli V (2003): ” Pubertal growth and final height in children with chronic renal failure on conservative treatment.” J Pediatr Endocrinol Metab. **16** Suppl 2: 271-276.
210. Kalhoff H, Manz F (2001):”Nutrition, acid-base status and growth in early childhood.” Eur J Nutr. **40**(5): 221-230.
211. Antoniazzi F, Mengarda F, Lauriola S, Serra A, Zamboni G, Tato L (1997): “[Growth and renal function].” Pediatr Med Chir. **19**(5): 341-347.
212. Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, Blum WF, Wingen AM, Mehls O, Tonshoff B (2000): ”Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure.” Pediatr Nephrol. **14**(7): 589-597.

213. Scharer K, Essigmann HC, Schaefer F (1999). "Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome." Pediatr Nephrol. **13**(9): 828-834.
214. Van Dyck M, Sidler S, Proesmann W (1998): "Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth." Eur J Pediatr. **157**(9): 759-762.
215. Michlk DV (1997): "[Chronic renal failure in childhood]": Z Arztl Fortbild Qualitatssich. **91**(3): 227-232.
216. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL (2003): "Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP)." Thorax. **58**(12): 1036-1041
217. Kelly HW, Strunk RC, Donithan M, Bloomberg GR, McWilliams BC, Szeffler S (2003): "Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP)." J Pediatr. **142**(3):286-91.
218. Battistini A, Criscione S, Imperato C (1985): "[Growth and chronic bronchopneumopathies]" Pediatr Med Chir. **7**(3): 341-350.
219. Obama M, Cangir A, van Eys J (1983): "Nutritional status and anthracycline cardiotoxicity in children." South Med J. **76**(5): 577-578.
220. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR (2004): "[The impact of malnutrition on idiopathic dilated cardiomyopathy in children]" J Pediatr (Rio J). **80**(3): 211-216.
221. Clark BJ 3rd (2000): "Treatment of heart failure in infants and children." Heart Dis. **2**(5): 354-361.
222. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR (2004): „Final Height of patients who received a childhood hematopoietic cell transplant." Blood First Edition Paper, online **07-2528**
223. Balduzzi A (2005): "Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study." Lancet. **DOC:10.1016/S0140-6736(05)66998-X**

224. Kemperdick H (1986): “[Skeletal age determination in children]” Radiologe **26**(5): 216-221.
225. Kemperdick HF (1981): “[Determination of skeletal age in children of Western Germany with normal and abnormal growth development]” Fortschr Med. **99**(5): 152-156.
226. Gilli G (1996): “The assessment of skeletal maturation.” Horm Res. **45**(Supl 2): 49-52
227. Drayer NM (1997): “Clinical usefulness of bone age determination in the management of tall stature.” Acta Paediatr Suppl. **423**: 115- 116

8. Anhang

8.1. Wachstumsverlaufskurven

8.1.1. Körperlänge

Diagramm 1A.

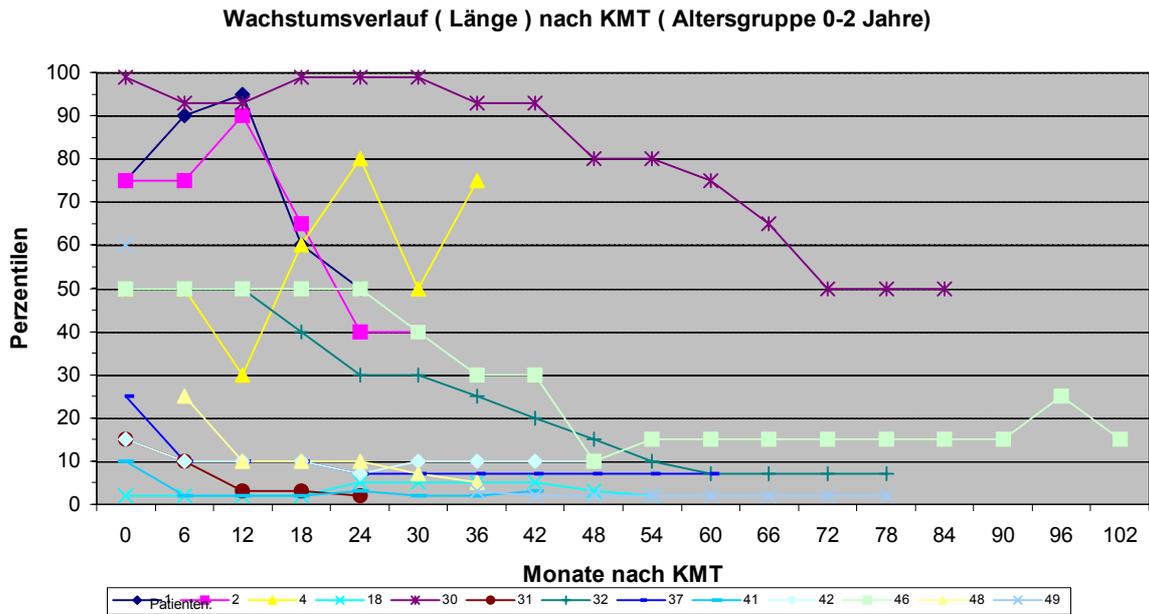


Diagramm 2A.

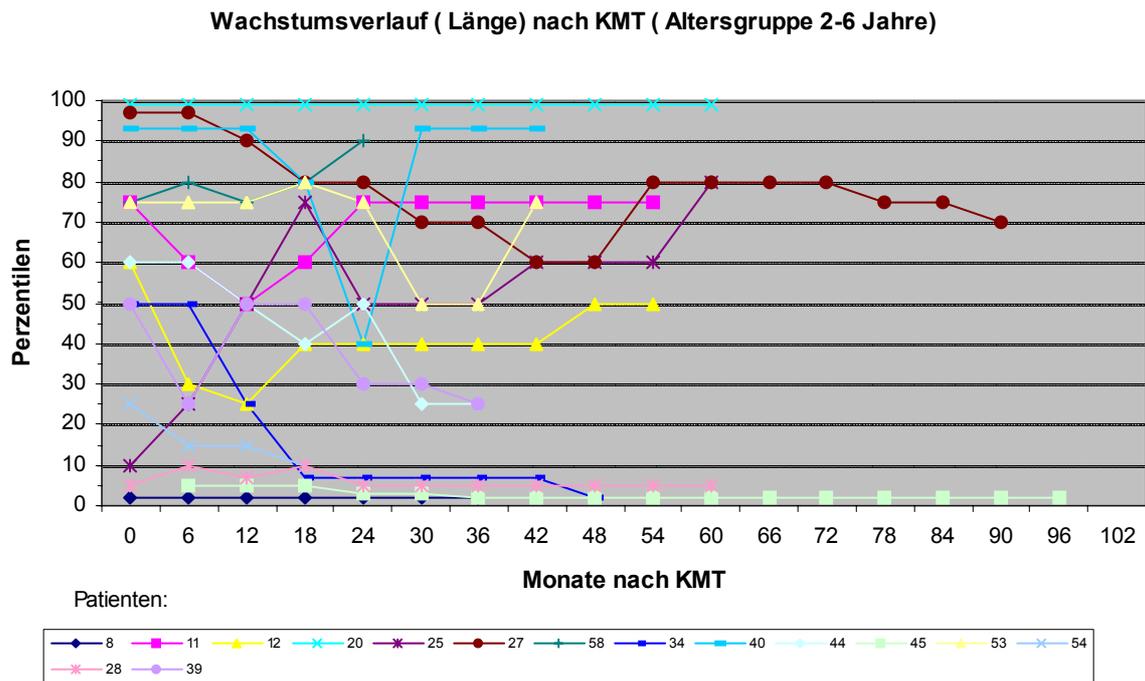


Diagramm 3A.

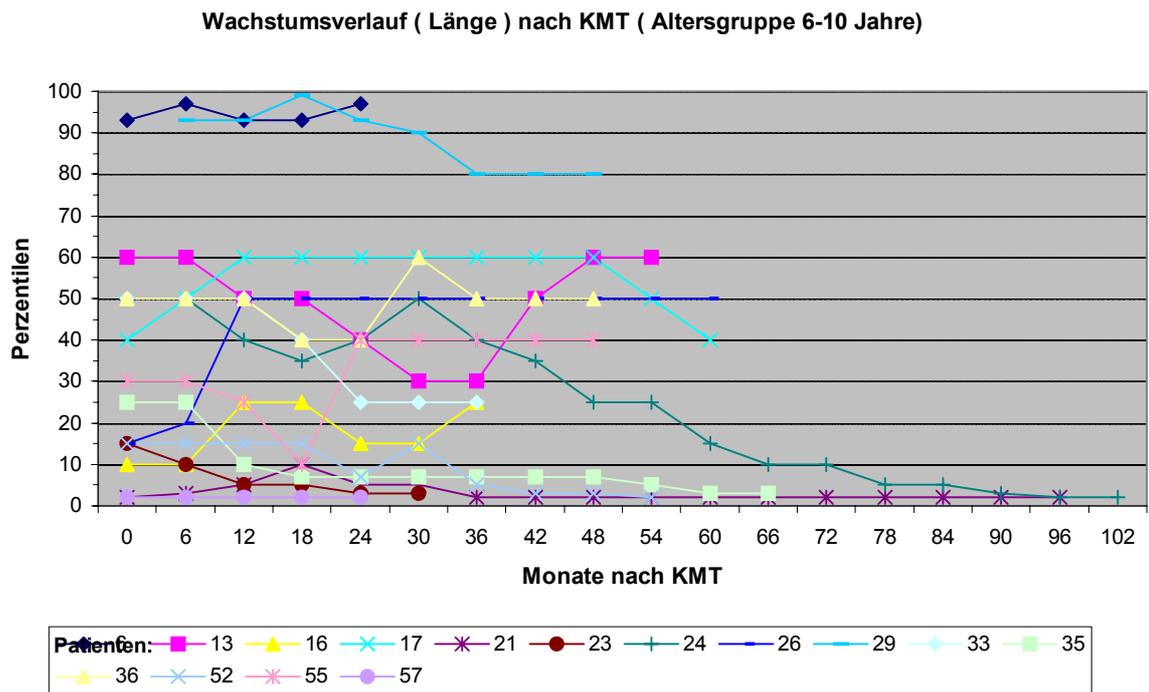


Diagramm 4A.

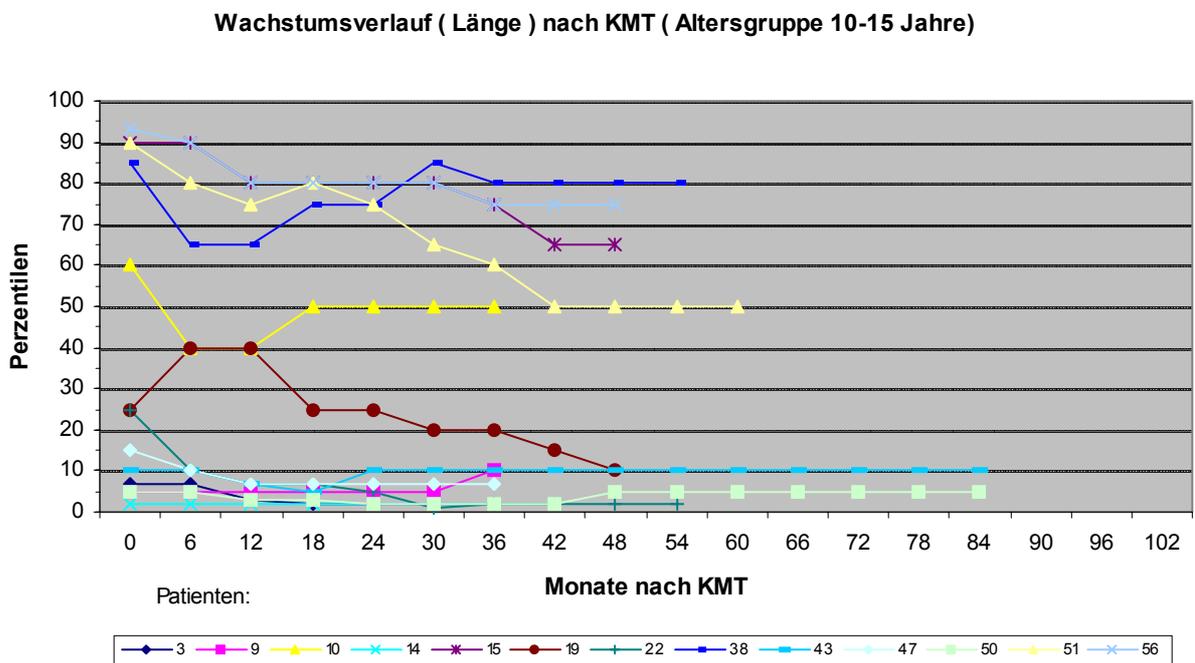
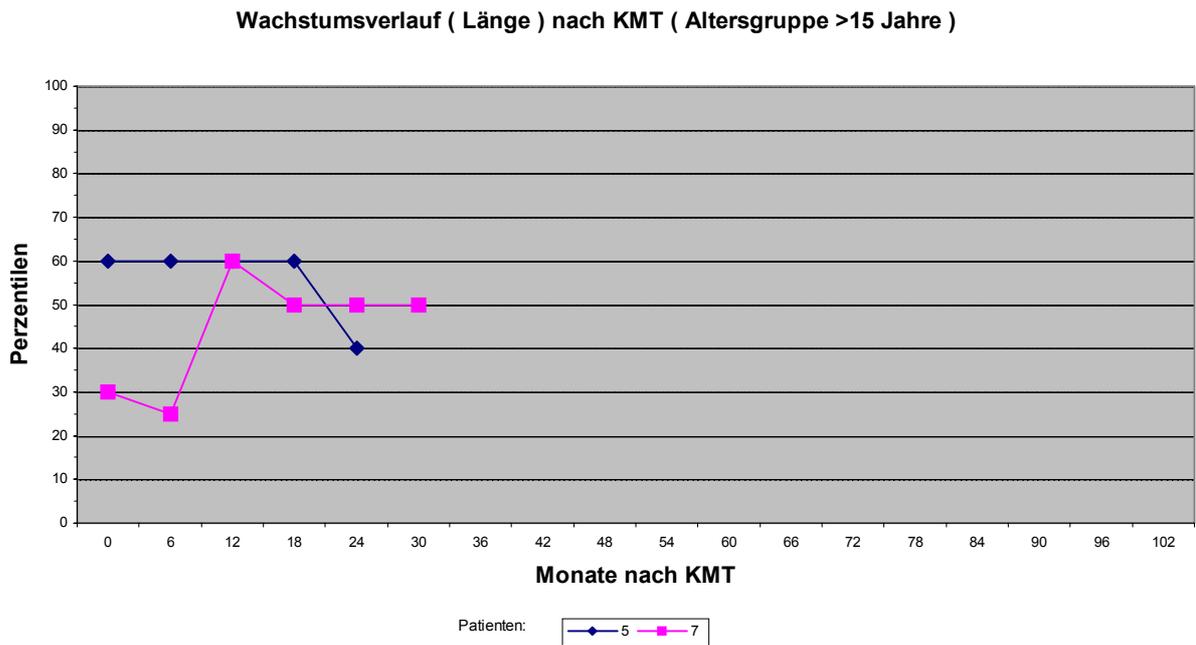


Diagramm 5A.



8.1.2. Körpergewicht

Diagramm 6A.

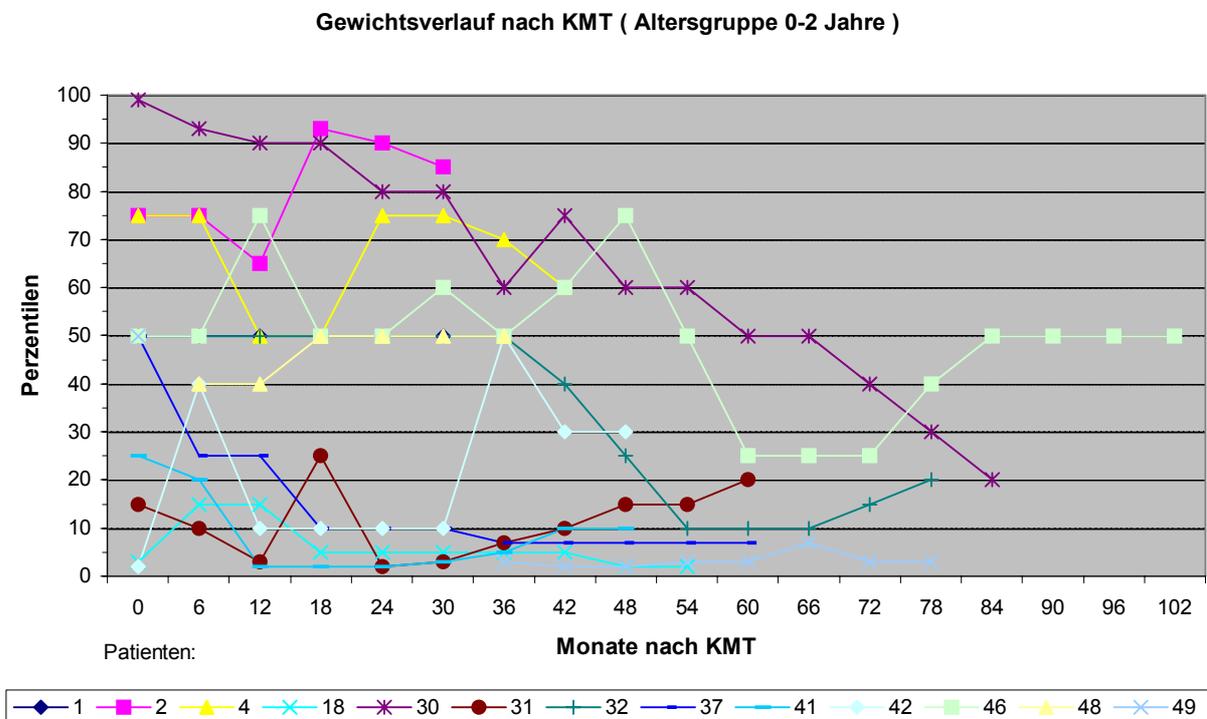


Diagramm 7A.

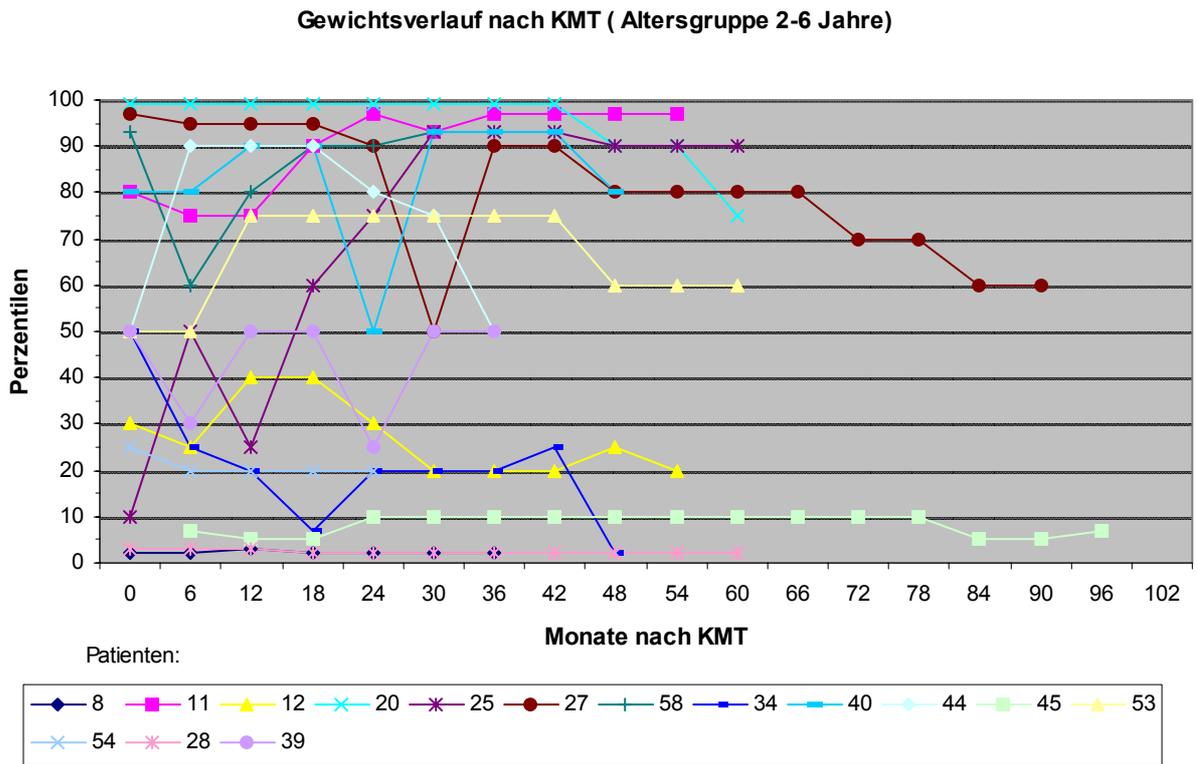


Diagramm 8A.

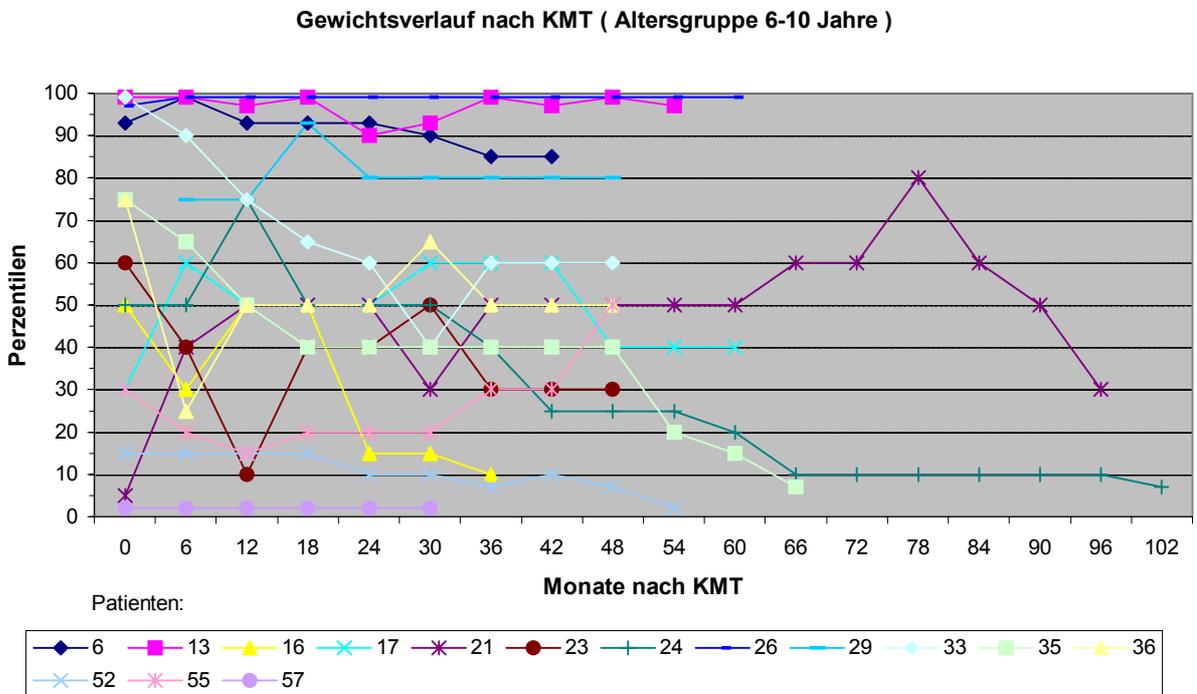
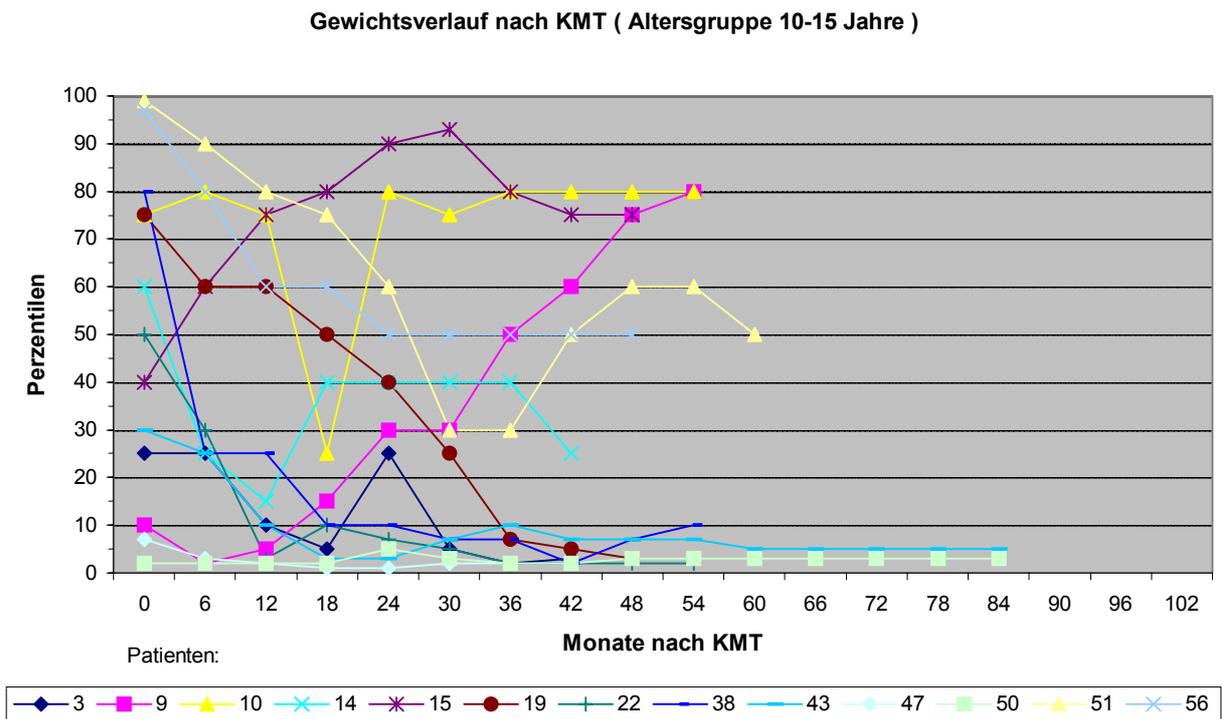


Diagramm 9A.



8.2. Normwerte für die Laboruntersuchungen

Tab. 8.1.A. Nierenfunktion

Kreatininkonzentration im Serum:
Säuglinge: <0,9 mg/dl
ältere Kinder: <1,0 mg/dl

Tab. 8.2.A. Knochenstoffwechsel

Kalziumkonzentration im Serum	
Säuglinge: >2,04 mmol/l und <2,73 mmol/l	
ältere Kinder: >2,09 mmol/l und <2,61 mmol/l	
Anorganisches Phosphat im Serum	
Säuglinge: >1,58 mmol/l und <2,54 mmol/l	
ältere Kinder: >1,09 mmol/l und <2,00 mmol/l	
Parathormon im Serum:	
>12 pg/ ml und <55 pg/ ml	
Alkalische Phosphatase im Serum:	
6 Tage- 6 Monate	<710 U/l
7 Monate- 1 Jahr	<730 U/l
2-3 Jahre	<444 U/l
4-6 Jahre	<425 U/l
7-12 Jahre	<475 U/l
13-17 Jahre/w	<296 U/l
13-17 Jahre/m	<617 U/l

Tab. 8.3.A. Schilddrüsenfunktion

TSH im Serum:
>0,41 mU/l und <3,45 mU/l
Mädchen zwischen 10 und 13 Jahren: >0,64 mU/l und >4,76 mU/l,
fT4 im Serum:
bis 12 Jahren: >10,7 ng/l, <17,5 ng/l
12 bis 18 Jahre: >9,2 ng/l, <15,9 ng/l
fT3 im Serum:
bis 3 Jahren: >1,30 µg/l oder <3,23 µg/l
4 bis 14 Jahre: >1,50 µg/l und <2,73 µg/l
15 bis 18 Jahren: >1,16 µg/l und <2,35 µg/l

8.3. Wachstumsverlauf nach HST

Tabelle 8.4.A. Zusammenfassung der Mittelwerte für Körperlänge im Verlauf nach HST für das gesamte Patientenkollektiv

	HST	nach 24 Monaten	Nach 48 Monaten
Körperlänge	-0,45± 1,39	-0,76± 1,46	-0,86± 1,57
Gewicht	0,06 ± 1,64	-0,20 ± 1,39	-0,31 ± 1,53

Tabelle 8.5.A. Zusammenfassung der Mittelwerte für Körperlänge nach HST

Mittelwert, SD

	HST	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 48 Monaten
Mit TBI	-0,18± 1,22	-0,42± 1,17	-0,73± 1,18	-0,97± 1,38
Ohne TBI	-0,60± 1,54	-0,73± 1,55	-0,79± 1,70	-0,77± 1,78

Tabelle 8.6.A. Zusammenfassung der Mittelwerte für Körpergewicht nach HST

Mittelwert, SD

	HST	nach 12 Monaten	nach 24 Monaten	nach 48 Monaten
Mit TBI	0,45±1,24	-0,16±1,49	-0,31±1,11	-0,91±0,91
Ohne TBI	-0,27±1,85	-0,36±1,79	-0,12±1,62	0,33±1,79

8.4. Vorkommen von Wachstumsstörungen in unterschiedlichen Altersgruppen

Tabelle 8.7.A. Gesamtes Patientenkollektiv

		Status		Gesamt
		ohne WS	mit WS	
Alter	0-3	4	10	14
	3-6	9	5	14
	6-10	6	9	15
	10-15	4	9	13
	>15	1	1	2
Gesamt		24	34	58

Signifikanz $p= 0,325$

Tabelle 8.8.A. Nach TBI

		Status		Gesamt
		ohne WS	mit WS	
Alter	0-3	1	5	6
	3-6	1	2	3
	6-10	1	7	8
	10-15	1	7	8
	>15	1	1	2
Gesamt		5	22	27

Signifikanz $p= 0,709$

Tabelle 8.9.A. Ohne TBI

		Status		Gesamt
		ohne WS	mit WS	
Alter	0-3	3	5	8
	3-6	8	3	11
	6-10	5	2	7
	10-15	3	2	5
Gesamt		19	12	31

Signifikanz $p=0,420$

Tabelle 8.10.A. Einfluss der TBI auf das Wachstum in unterschiedlichen Altersgruppen

Alter	0-3 Jahre	3-6 Jahre	6-10 Jahre	10-15 Jahre	>15 Jahre
Signifikanz der TBI	0,406	0,275	0,035	0,119	n. u.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Turin
Vorname:	Anna
Geburtsdatum/-ort:	24.12.72 / Moskau
Anschrift:	Uhlandstr. 35, 97753 Karlstadt
Familienstand:	Verheiratet, 2 Kinder
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulbildung:

Bis 1988	Allgemeinbildende Schule Moskau Fachabitur
1989- 1991	Medizinische Fachschule Moskau, Vollabitur, Examierte Krankenschwester

Hochschulausbildung:

1991 bis 1994	Russische Staatliche Medizinische Universität Moskau
1995 bis 2001	Universität Düsseldorf: Studiengang Medizin, Ärztliche Prüfung
2/2004	Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang:

7/2002 bis 12/2003	AiP und Assistenzärztin an den Städtischen Kliniken Duisburg, Wedau Kliniken, Klinik für Pädiatrie und Neuropädiatrie, CA PD Dr. med. Heinen
3/2004 bis 3/2005	Assistenzärztin am Vinzenz-Hospital Dinslaken, Klinik für Pädiatrie, CA Dr. med. Kluitmann

10. Danksagung

Ich möchte allen, die am Zustandekommen und Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Professor Dr. Göbel danke ich für die Vergabe der Promotionsarbeit und die Bereitstellung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Hans-Jürgen Laws für die direkte Betreuung der Arbeit. Trotz starkem Engagement im klinischen und wissenschaftlichen Bereich fand er immer Zeit für anregende Gespräche und Diskussionen und ließ mir den nötigen Freiraum zum selbständigen Arbeiten.

Ich möchte meinem lieben Ehemann Igor Turin danken, der mir immer zur Seite stand und mich stets unterstützte.

Vielen Dank auch meinen Eltern und Freunden.