

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim  
Lehrklinik der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Reiner Buchhorn**

**Untersuchungen der autonomen Regulationsstörung bei kleinwüchsigen Kindern  
mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse im 24 Stunden Langzeit-EKG**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Sebastian Meint  
aus Kernen im Remstal**

**Würzburg, Januar 2016**

**Referent: Prof. Dr. med. Reiner Buchhorn, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim.  
Lehrklinik der Universität Würzburg**

**Koreferent: Prof. Dr. med. Roland Jahns, Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Würzburg,  
Leiter der Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank Würzburg (IBDW)**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2016**

**Der Promovend ist Arzt**

*Diese Arbeit widme ich meiner Oma Herta*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Das vegetative Nervensystem – Anatomische Grundlagen.....	3
1.1.2 Die Regulation der Herzaktion durch das autonome Nervensystem.....	5
1.1.3 Messverfahren der Herzfrequenzvariabilität .....	7
<b>1.2 Wachstum.....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Achse .....	15
1.2.2 Die Wachstumshormonachse .....	17
<b>1.3 Kleinwuchs .....</b>	<b>20</b>
1.3.1 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) .....	21
1.3.2 Isolierter Wachstumshormonmangel (GHD).....	22
1.3.3 Small for gestational age (SGA).....	23
1.3.4 Kleinwuchsdiagnostik .....	24
1.3.5 Wachstumshormonstimulationstest.....	27
1.3.5.1 Clonidintest.....	28
1.3.5.2 Arginininfusionstest .....	28
1.3.5.3 Insulinhypoglykämietest.....	29
1.3.5.4 Test der Spontansekretion von GH im Schlaf, bzw. 24h-Profil .....	30
<b>1.4 Ziele dieser Studie.....</b>	<b>31</b>

## **2 Material und Methoden ..... 34**

### **2.1 Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormontherapie ..... 34**

2.1.1 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien ..... 36

2.1.2 Kontrollkollektiv ..... 37

2.1.3 Statistische Auswertung der Daten ..... 38

2.1.3.1 t-Test der Mittelwerte bei unabhängigen Stichproben ..... 38

2.1.3.2 Korrelationsanalysen ..... 38

### **2.2 Kleinwüchsige Patienten unter Wachstumshormontherapie ..... 40**

2.2.1 Patientenkollektiv, Ausschlusskriterien und Kontrollgruppe ..... 40

2.2.2 Statistische Auswertung der Daten mittels t-Test ..... 41

### **2.3 Clonidintest ..... 42**

2.3.1 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien des Clonidintests ..... 43

2.3.2 Kontrollgruppen des Clonidintests ..... 44

2.3.3 Statistische Auswertung der Daten ..... 45

2.3.3.1 t-Test der Mittelwerte und zirkadiane Analyse ..... 45

2.3.3.2 Korrelationsanalysen ..... 46

### **2.4 SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum ..... 47**

2.4.1 Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv ..... 47

2.4.2 Statistische Auswertung mittels t-Test ..... 48

<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Veränderte Herzfrequenzvariabilität bei kleinwüchsigen Kindern .....</b>	<b>49</b>
3.1.1 Keine Korrelation zwischen Schwere des Kleinwuchses und HRV .....	58
<b>3.2 Clonidintest und dessen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität .....</b>	<b>60</b>
3.2.1 Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung im Clonidintest.....	62
3.2.2 SGA-Kinder im Clonidintest.....	69
3.2.3 Kinder mit Wachstumshormonmangel (GHD) im Clonidintest.....	75
3.2.4 Keine Korrelation zwischen WH-Ausschüttung und HRV-Veränderungen.	81
<b>3.3 Herzfrequenzvariabilität bei SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum.</b>	<b>83</b>

<b>4 Diskussion .....</b>	<b>88</b>
<b>4.1 Verminderte HRV bei Kleinwüchsigen ab dem 9. Lebensjahr .....</b>	<b>88</b>
4.1.1 Erniedrigte HRV - Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko .....	88
4.1.2 HRV bei Wachstumshormontherapie .....	90
<b>4.2 Pathophysiologisches Modell .....</b>	<b>92</b>
4.2.1 Wirkung von Clonidin auf $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren .....	92
4.2.2 HRV bei Wachstumshormonausschüttung nach Clonidingabe .....	93
4.2.3 Subsensitivität der $\alpha_2$ -Rezeptoren - Indikator einer gestörten HPA-Achse...	94
4.2.4 Erklärungsmodelle .....	95
<b>4.3 Prä- und postnatale Einflüsse und die HPA-Achse.....</b>	<b>97</b>
4.3.1 Fetale Prägung von Genen und das metabolische Syndrom.....	98
4.3.2 Autonome Prägung und Wachstum .....	98
<b>4.4 Perspektiven .....</b>	<b>101</b>
4.4.1 Betablockergabe - Ausgleich der sympathovagalen Balance .....	101
4.4.2 Therapeutische Modulation der HPA-Achse.....	103
4.4.3 Identifikation von Risikogruppen .....	104
4.4.4 Mögliche Individualisierung des Clonidintests .....	105
4.4.5 Limitationen .....	106

**5 Zusammenfassung ..... 107**

**6 Literaturverzeichnis ..... 109**

## **Anhang**

**Danksagung**

**Eidesstattliche Erklärung**



## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Adiuretin = Arginin-Vasopressin = Vasopressin
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
AHW	Aufholwachstum
BMI	Body-Mass-Index
CF	Zystische Fibrose = Mukoviszidose
CRH	Corticotropin-releasing hormone
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier-Transformation
GH	Wachstumshormon = Somatotropin = Growth hormone
GHD	Wachstumshormonmangel = Growth hormone deficiency
GHIH	Growth hormone-inhibiting hormone = Somatostatin
GHRH	Growth hormone-releasing hormone = Somatoliberin
h	Stunde
HDL	High-density lipoprotein
HF	High frequency power
HF/LF	Quotient aus High frequency und Low frequency
HF <sub>n</sub>	High frequency power normalized units
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRV	Herzfrequenzvariabilität = Heart rate variability
Hz	Hertz
IGF-BP 1-6	Insulin-like growth factor-Bindeprotein 1-6

IGF-1/2	Insulin-like growth factor 1 und 2 = Somatomedine
IHT	Insulinhypoglykämietest
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low-density lipoprotein
LEPR	Leptinrezeptor
LF	Low frequency power
LFn	Low frequency power normalized units
min	Minute
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	Nervus
NARI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
Ncl.	Nucleus
NN	Mittelwert aller RR-Intervalle = Mean NN
NN-Intervall	RR-Intervall im Sinusrhythmus
NREM	Non-rapid-eye-movement Schlafphase
n.u.	Normalized units
pNN50	Prozentualer Anteil von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden
POMC	Proopiomelanocortin
p-Wert	Signifikanzwert = Probability value
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson

R <sup>2</sup>	Regressionskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RMSSD	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
RR-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SD	Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDS	Standardabweichung = Standard deviation score
SGA	Hypothrophes Neugeborenes = Small for gestational age
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TI	Triangular index
TP	Total power
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon = Thyreotropin
ULF	Ultra low frequency power
VLF	Very low frequency power
VLM	Ventrolaterale Medulla
WH	Wachstumshormon = Somatotropin = Growth hormone
WHT	Wachstumshormontherapie
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1 Einleitung**

Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (Heart rate variability, HRV) ist eine einfache, nichtinvasive Methode, die Funktionsweise des autonomen Nervensystems zu untersuchen. Die HRV beschreibt die Variationen, bzw. Unterschiede, aufeinanderfolgender Herzschläge, die (zum größten Teil) der Steuerung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems unterliegen. Die Werte werden durch Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ermittelt (Esperer 1992, Eckberg 1983). Eine herabgesetzte HRV wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, was bei vielen Patienten mit kardialen und extrakardialen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte (Thayer et al. 2010, Kleiger et al. 1987).

Mittlerweile werden immer häufiger auch in der Pädiatrie HRV-Analysen durchgeführt, um die Rolle des autonomen Nervensystems bei der Pathogenese von somatischen und psychosomatischen Erkrankungen zu bewerten.

Das gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei kleinwüchsigen Menschen - erstmalig schon in den fünfziger Jahren beschrieben - ist auch ein Thema gegenwärtiger Untersuchungen (Gertler et al. 1951, Barker et al. 1989). Welche Rolle dabei Veränderungen im autonomen Nervensystem spielen, ist aktuell noch nicht definitiv geklärt.

Dieser Thematik geht die vorgelegte Arbeit durch HRV-Analysen kleinwüchsiger Kinder unterschiedlicher Ätiologie nach. Ebenso wird der Einfluss einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen auf das autonome Nervensystem diskutiert.

### 1.1 Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität

Das Herz- Kreislaufsystem muss sich ständig den momentanen Erfordernissen anpassen. Eine körperliche oder psychische Belastung hat z.B. eine Erhöhung der Herzfrequenz zur Folge. Die Herzfrequenz ist dabei keine starre Größe, sondern unterliegt einer kontinuierlichen Variabilität. Bei dieser Regulation der Herzfrequenz und des Herzrhythmus spielt das autonome Nervensystem mit seinen beiden Komponenten, dem Sympathikus und dem Parasympathikus (N. vagus), die entscheidende Rolle (Task Force 1996, Brodde, Michel 1999). Über vegetative kardiale Efferenzen üben diese einen kontinuierlich wechselnden Einfluss auf die Sinusknotenaktivität aus, was im EKG als ständige Schwankung der Herzfrequenz gemessen werden kann. Diese fortwährende Variation von einem Herzschlag zum nächsten wird als Herzfrequenzvariabilität (Heart rate variability, HRV) bezeichnet und kann über verschiedene computergestützte Analysemethoden in einem Kurz- oder Langzeit-EKG gemessen werden (Esperer 1992). Über die Messung der HRV kann deduktiv eine Aussage über den Funktionszustand des autonomen Nervensystems gemacht werden (Esperer 1992, Eckberg 1983). Die Ausschaltung der Sympathikus- und Vagusaktivität durch die Gabe von Propranolol und Atropin führt zu einem Verlust der HRV, also zu einer völlig gleichmäßigen Herzaktion (Akselrod et al. 1981).

### 1.1.1 Das vegetative Nervensystem – Anatomische Grundlagen

Der Grundrhythmus des Herzens passt sich den individuellen hämodynamischen Erfordernissen über die Innervation des vegetativen Nervensystems an. Diese Innervation des Herzens erfolgt über den N. vagus und den Sympathikus (Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

Die parasympathischen Nervenfasern entstammen aus dem Ncl. dorsalis nervi vagi und Anteilen des Ncl. ambiguus der Medulla oblongata. Aus dem rechten und linken N. vagus sowie aus dem linken N. recurrens ziehen mehrere Äste (Rr. cardiaca cervicales superiores und inferiores, sowie die Rr. cardiaca thoracici) zum Herzen. Hier bilden sie mit den sympathischen Nervenfasern das Herzgeflecht (Plexus cardiacus). Die Umschaltung auf die postganglionären, parasympathischen Neuronen erfolgt in den im epikardialen Fettgewebe gelegenen Ggl. cardiaca (Benninghoff, Drenckhahn 2004, Trepel 2008).

Der Sinusknoten und damit die Herzfrequenz wird v.a. vom rechten N. vagus beeinflusst, während die Äste des linken N. vagus einen stärkeren Einfluss auf den AV-Knoten und den Ventrikel ausüben (Benninghoff, Drenckhahn 2004).

Über muskarinerge Typ2-Rezeptoren nimmt der Parasympathikus über die Ausschüttung von Acetylcholin Einfluss auf die Herzaktivität. Am Sinusknoten kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenz (negative Chronotropie), während am AV-Knoten eine Leitungsverzögerung eintritt (negative Dromotropie). Im Myokard verlängert sich die effektive Refraktärzeit (Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

Im Gegensatz zum Sympathikus nimmt der N. vagus keinen Einfluss auf die Kontraktionsfähigkeit der Ventrikel (kein Effekt auf die Inotropie) (Benninghoff, Drenckhahn 2004).

Die präganglionären Fasern des Sympathikus entstammen den Seitenhörnern der Rückenmarkssegmente T1-T4. In den Grenzstrangganglien erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron. Die postganglionären sympathischen Fasern gelangen über die Herznerven (Nn. cardiaca cervicales sup., med. und inf.) zum Herzen und nehmen Einfluss auf den Sinus- und AV-Knoten, die Purkinje-Fasern und das Vorhof- und Ventrikelmyokard (Benninghoff, Drenckhahn 2004, Trepel 2008).

Über die Ausschüttung von Noradrenalin und die darauf folgende Aktivierung von  $\beta_1$ -Rezeptoren nimmt der Sympathikus Einfluss auf die Herzaktivität. Am Sinusknoten führt dies zu einem Anstieg der Herzfrequenz (positive Chronotropie), am AV-Knoten zu einer Verminderung der Überleitungszeit und somit zu einer schnelleren Überleitung (positive Dromotropie) und im Ventrikel zu einer gesteigerten Kontraktionskraft (positive Inotropie). Durch den Einfluss des Sympathikus kann bei starker körperlicher Belastung das Herzzeitvolumen um das 4- bis 5fache des Ruhewerts gesteigert werden (Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

Zusätzlich beeinflussen sich N. vagus und der Sympathikus über eine präsynaptische Interaktion gegenseitig. Durch die Aktivierung von  $\alpha_2$ -Rezeptoren an den cholinergen Terminalen kann die Parasympathikusaktivität durch die Ausschüttung von Noradrenalin vermindert werden. Dagegen kann die Sympathikusaktivität durch die Ausschüttung von Acetylcholin über m-Rezeptoren der adrenergen Terminalen gedrosselt werden (Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

Die Pharmakologie kennt zahlreiche Substanzen, die über eine stimulierende, bzw. hemmende, Wirkung an den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren in dieses System eingreifen und deshalb in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden. Clonidin, z.B., wirkt peripher als partieller Agonist an präsynaptischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren. Diese Erregung übt über die Aktivierung von inhibitorischen G-Proteinen einen hemmenden Einfluss auf die postsynaptischen sympathischen Nervenfasern aus und hat somit eine verminderte Ausschüttung von Noradrenalin zur Folge. Zudem stimuliert Clonidin postsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren, deren Erregung hemmend auf die Tätigkeit zentraler efferenter sympathischer Fasern wirkt. Über eine Verminderung des Sympathikotonus führt die Gabe von Clonidin unter anderem zu einer Bradykardie, zu einer Reduktion des Herzschlagvolumens und zu einer Vasodilatation peripherer Gefäße, was schließlich zu einem Blutdruckabfall führt. Durch die inhibitorische Wirkung auf das sympathische Nervensystem wurde Clonidin in der Vergangenheit häufig als Antihypertensivum eingesetzt. Inzwischen ersetzen es nebenwirkungsärmere Substanzen als Mittel der ersten Wahl (Lüllmann, Mohr, Hein 2006, Herdegen 2008, Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

### 1.1.2 Die Regulation der Herzaktion durch das autonome Nervensystem

Die Regulierung des Herz-Kreislauf-Systems wird über kurzfristige und mittel- bis langfristige Regulationsvorgänge gesteuert. Mittel- bis langfristige Veränderungen werden v.a. durch eine hormonelle Steuerung (z.B. durch die Steuerung des Flüssigkeitshaushalts über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) verursacht. Die kurzfristige Blutdruckregulation (Sekunden bis Minuten) erfolgt durch unterschiedliche Komponenten eines nervalen Reflexsystems und nimmt über die Modulation des autonomen Nervensystems Einfluss auf die Herztätigkeit und den Gefäßtonus (Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

Dieses Reflexsystem besteht vereinfacht aus einer afferenten, einer zentralen und einer efferenten Komponente (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).

Den afferenten Anteil bilden Presso- (oder Baro-) rezeptoren im Hochdrucksystem. Über die Erregung dieser Dehnungsrezeptoren, v.a. in der Media und Adventitia des Karotissinus und des Aortenbogens, werden auch kleinste Druckveränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks und die Blutdruckamplitude wahrgenommen. Dabei führt eine Blutdruckerhöhung über den Kreislaufreflex zu einer Hemmung des Sympathikus und zu einer Aktivierung des Parasympathikus. Dies erfolgt durch afferente Bahnen, welche über den N. vagus und den N. glossopharyngeus auf Höhe der Medulla oblongata im Bereich des Ncl. tractus solitarii in das ZNS eintreten. Hier werden sie verschaltet und üben eine hemmende Wirkung auf sympathoexzitatorische Neurone in der ventrolateralen Medulla (VLM) aus. Durch diese Hemmung werden die präganglionären Neurone des Sympathikus im Rückenmark nicht weiter aktiviert und es kommt zu einer Abnahme der efferenten Sympathikusaktivität. Gleichzeitig werden präganglionäre parasympathische Neurone im Ncl. ambiguus aktiviert, was mit einer erhöhten Vagusaktivität einhergeht. Diese Veränderungen in der Aktivität, bzw. dieses Gleichgewichtes des autonomen Nervensystems, führen schließlich zu einer schnellen Modulation der Herztätigkeit, und bedingen die Herzfrequenzvariabilität und die Modulation des Gefäßtonus (Klinke, Pape, Silbernagl 2005, Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).



Gleichermaßen befinden sich druckempfindliche kardiopulmonale Rezeptoren im Niederdrucksystem, v.a. in den Herzvorhöfen und in der A. pulmonalis. Bei einer Drucksteigerung im venösen System, z.B. durch eine vermehrte Füllung, werden diese Rezeptoren aktiviert, eine Drucksenkung, z.B. im Rahmen der Orthostase, führt zu einer Abnahme der Aktivierung. Die Steuerung der Sympathikusaktivität funktioniert somit synergistisch zum System der Pressorezeptoren im Hochdruckgebiet (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).

Die Neurone der VLM und die präganglionären parasympathischen Neurone des N. vagus werden zudem von einer Vielzahl anderer Afferenzen reguliert, u.a. spinale Afferenzen von Mechano- und Nozirezeptoren und von arteriellen Chemorezeptoren (Klinke, Pape, Silbernagl 2005). Zusätzlich nehmen übergeordnete Strukturen des ZNS (u.a. Kortex, limbisches System und Hypothalamus) über afferente und efferente Verbindungen Einfluss auf dieses Reflexsystem (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).

Einen sehr großen Einfluss auf das autonome Nervensystem haben zudem respiratorische und kreislaufsteuernde Neurone im Hirnstamm. Durch sie kommt es zu einer atemsynchronen Schwankung der Sympathikus- und Parasympathikusaktivität. Dabei führt die Inspiration zu einer Zunahme, die Expiration zu einer Abnahme der Herzfrequenz, bekannt als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) (Eckberg 1983). Die RSA ist primär von der Vagusaktivität abhängig und kann durch die Gabe von Atropin inhibiert werden (Eckberg 1983, Casadei et al. 1996, Akselrod et al. 1981, van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Sie ist zudem altersabhängig mit einer starken Zunahme im Kindes- und Jugendalter, einer Plateauphase im weiteren zeitlichen Verlauf und schließlich einer kontinuierlichen Abnahme im Erwachsenenalter (Korkushko et al. 1991).

Schon unter Ruhebedingungen wechseln sich schnelle und langsame Herzfrequenzänderungen ab (Esperer 1992). Dabei konnte gezeigt werden, dass nur das parasympathische Nervensystem in der Lage ist, einen sekundenschnellen Einfluss - also von einem Herzschlag zum nächsten - auf den Sinusknoten zu nehmen (Akselrod et al. 1981, Warner, Cox 1963). Der Einfluss des sympathischen Nervensystems dagegen läuft langsamer, über mehrere Sekunden, ab (Warner, Cox 1963).

### 1.1.3 Messverfahren der Herzfrequenzvariabilität

Die Variabilität der Herzfrequenz kann aus Kurz- oder Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ermittelt werden (Esperer 1992). Es gibt unterschiedliche Methoden, um die Herzfrequenzvariabilität auszuwerten, z.B. die HRV-Analyse im Zeitbereich (sog. ‚Time domain‘-Methode) oder im Frequenzbereich (sog. ‚Frequency domain‘-Methode) (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Die einfachste Methode ist die Analyse im Zeitbereich. Hier werden die QRS-Komplexe detektiert und die NN-Intervalle (‚normal-to-normal‘), d.h. alle von Sinusknoten getriggerten Intervalle zwischen zwei benachbarten R-Zacken, bestimmt (Task Force 1996). Durch den ständig wechselnden Einfluss des sympathischen und parasymphatischen Nervensystems bleiben die RR-Intervalle im Regelfall nicht gleich lang, sondern unterliegen ständig kleinen Schwankungen. Je höher diese Schwankungen ausfallen, desto stärker ist demnach auch die Herzfrequenzvariabilität (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993). Ein wichtiger und einfach zu bestimmender Parameter ist dabei die Standardabweichung aller NN-Intervalle im gesamten Zeitbereich (Standard deviation of NN, SDNN). Die SDNN gilt als globaler HRV-Parameter, welcher die Gesamtvariabilität widerspiegelt (Task Force 1996). Veränderungen dieses Parameters sind auch von klinischer Bedeutung. Es zeigte sich u.a., dass Patienten nach einem Myokardinfarkt ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko haben (unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion), wenn bei ihnen eine verminderte Gesamtvariabilität gemessen wurde (Kleiger 1987).

Die am meisten verbreiteten HRV-Parameter, die auf der Analyse von Intervallunterschieden basieren, sind der pNN50- und der RMSSD-Wert. Der pNN50-Wert (percent NN differences over 50 ms) entspricht dem prozentualen Anteil von aufeinanderfolgenden normalen RR-Intervallen, deren Differenz über 50 ms beträgt (Task Force 1996, Abb. 1.1). Der Parameter RMSSD (Root mean square successive difference) wird aus der Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle errechnet (Task Force 1996, Abb. 1.2). Beide Parameter werden bei der Analyse eines 24h-Langzeit-EKG sowohl stündlich, als auch für den gesamten Zeitraum berechnet. Sie drücken aus, wie stark sich die

Herzfrequenz zwischen den einzelnen Herzschlägen ändert. Beide Parameter sind selektiv von der kardialen Vagusaktivität abhängig (Esperer 1992).

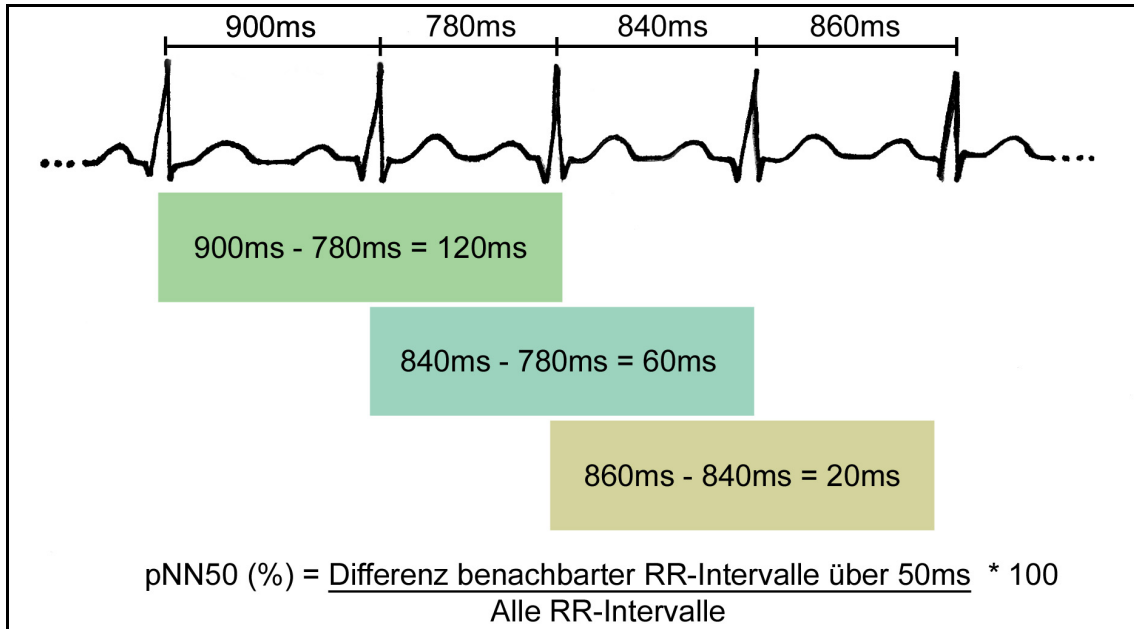


Abb. 1.1 Schematische Darstellung der Berechnung des pNN50-Wertes.

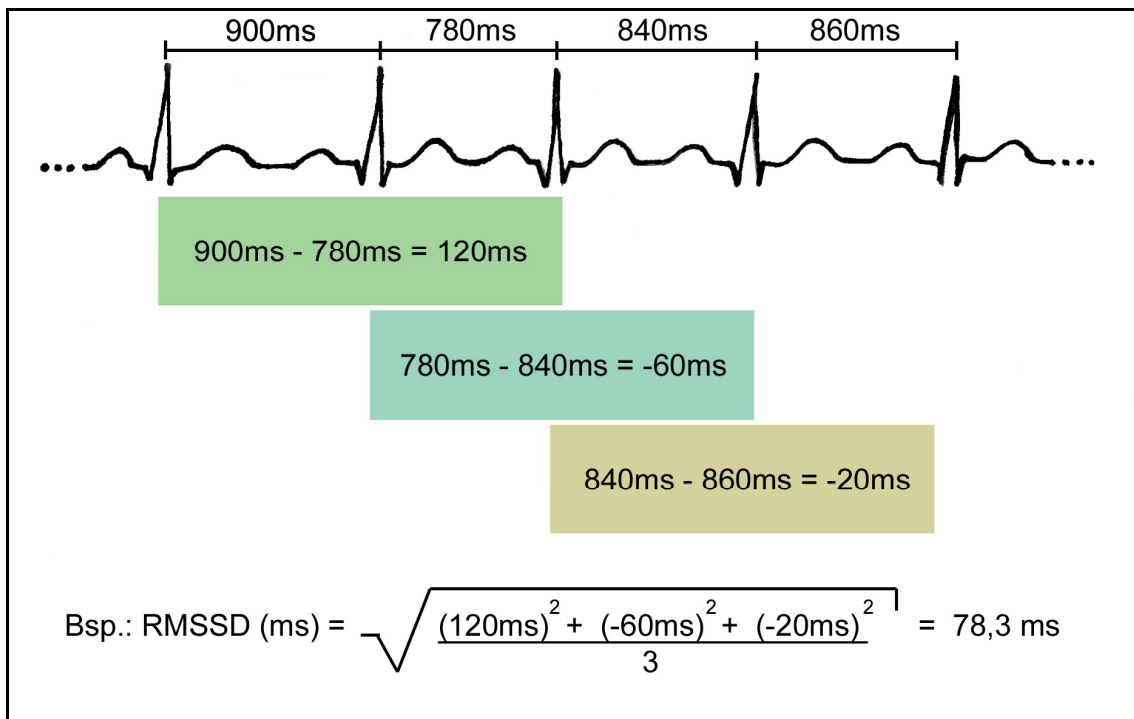
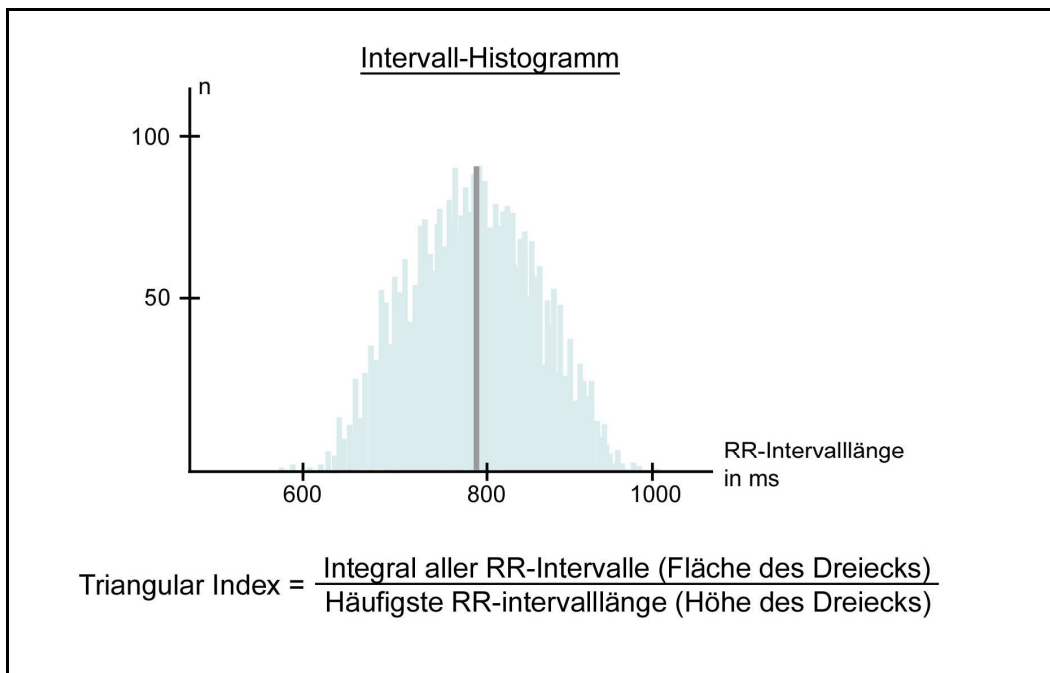


Abb. 1.2 Schematische Darstellung der Berechnung des HRV-Parameters RMSSD.

Auch geometrische Methoden machen eine Aussage über die Herzfrequenzvariabilität möglich (Task Force 1996). Aus den gemessenen RR-Intervallen wird ein Histogramm erstellt. Dieses macht die Häufigkeitsverteilung der RR-Intervalle anschaulich. Dabei ist auf der X-Achse die RR-Intervalllänge und auf der Y-Achse die Häufigkeit jeder RR-Intervalllänge aufgetragen. So entsteht meist ein dreiecksähnliches Histogramm. Die Fläche unter diesem Dreieck entspricht in etwa der Anzahl der registrierten RR-Intervalle (Acharya et al. 2006). Teilt man das Integral der RR-Intervalle (also die Fläche des Dreiecks) durch die Höhe, erhält man den sog. Triangular index (TI) (Acharya et al. 2006, Task Force 1996, Abb. 1.3).



**Abb. 1.3** Bestimmung des Triangular index über geometrische Methoden aus einem Intervall-Histogramm.

Der TI korreliert stark mit dem SDNN-Wert, ist jedoch unanfälliger gegen Artefakte und ektope Schläge, da diese außerhalb des Dreiecks liegen (Acharya et al. 2006, Esperer 1992).

Ein verminderter TI-Index wurde - wie bei der SDNN – ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit und einem erhöhten Auftreten von gravierenden Arrhythmien nach Myokardinfarkt in Verbindung gebracht (Farrell et al. 1991).

Tabelle 1.1 zeigt zusammenfassend die wichtigsten Zeitparameter der HRV-Analyse.

Parameter		Einheit	Charakteristika
<b>SDNN</b>	Standard deviation of NN	ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle; gilt als Parameter für die Gesamtvariabilität
<b>NN</b>	Mean NN	ms	Mittelwert aller RR-Intervalle; gilt als Indikator der parasympathischen Aktivität
<b>pNN50</b>	Percent NN differences over 50 ms	%	Prozentualer Anteil von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden; der Parameter ist ein Indikator der parasympathischen Aktivität
<b>RMSSD</b>	Root mean square successive difference	ms	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle; der Parameter wird ebenfalls überwiegend vom Parasympathikus beeinflusst
<b>SD</b>	Standard deviation of differences between adjacent NN intervals	ms	Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
<b>TI</b>	Triangular index	-	Er wird aus dem Integral der RR-Intervalllänge geteilt durch die Höhe des Histogramms berechnet; der Parameter korreliert eng mit der SDNN

**Tab. 1.1** Wichtige HRV-Parameter der Zeitanalyse und ihre Charakteristika (modifiziert nach Hoos et al. 2010, Task Force 1996, Esperer 1992).

Bei der Frequenzanalyse handelt es sich um ein Verfahren zur Zerlegung der einzelnen Frequenzanteile, aus denen sich die Variabilität zusammensetzt. Hier werden die einzelnen Spektralkomponenten der HRV als Leistungsdichte (sog. Power) gegen die Frequenz aufgetragen (Esperer 1992). Die Berechnung der Leistungsdichte erfolgt vornehmlich mittels nichtparametrischer Methoden, wie der Fast Fourier-Transformation (FFT) oder autoregressiver Verfahren (Esperer 1992, Task Force 1996).

Bei der Fast Fourier-Transformation werden die individuellen RR-Intervalle erkannt und in unterschiedliche Spektralfrequenzen transformiert.

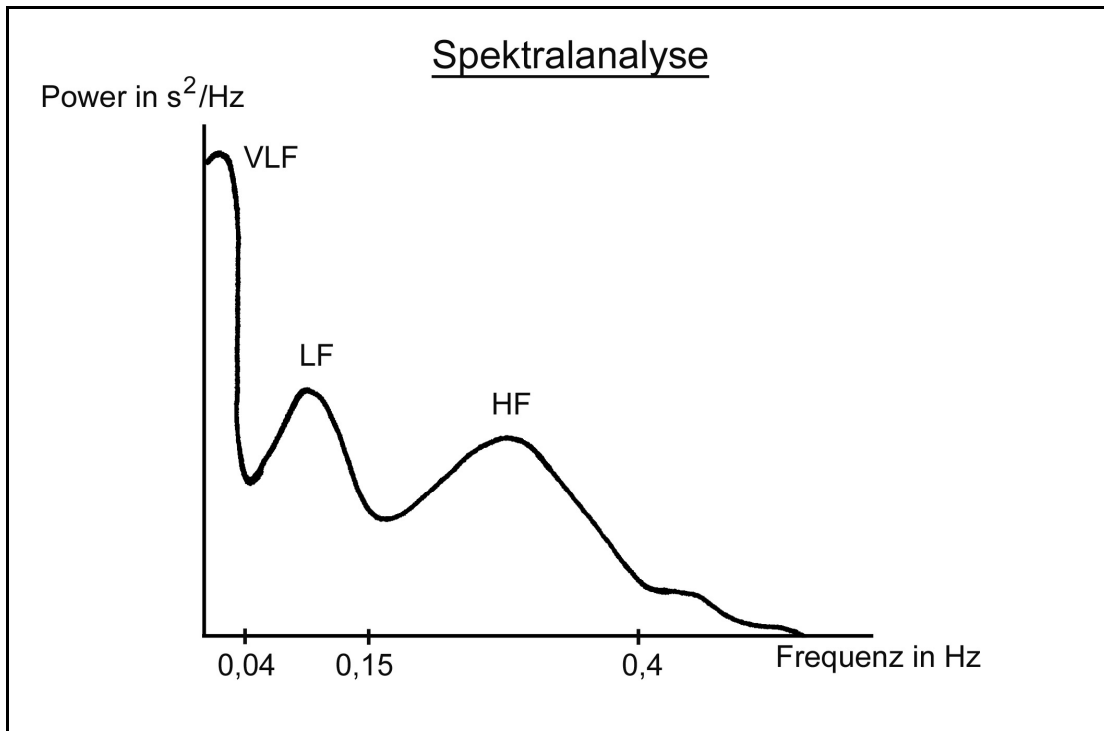
Das komplette Power Spektrum besteht aus Frequenzen zwischen 0 bis 0,4 Hz (je nach Autor bis zu 0,5 Hz). Dieses kann in drei Frequenzbereiche unterteilt werden, die Very low frequency (VLF) bis 0,04 Hz, die Low frequency (LF) zwischen 0,04 und 0,15 Hz und die High frequency (HF) zwischen 0,15 und 0,4 bzw. 0,5 Hz (Task Force 1996, Esperer 1992, Abb. 1.4). Bei der Frequenzanalyse eines 24h-Langzeit-EKGs kann zudem eine Ultra low frequency (ULF) unterhalb von 0,003 Hz ermittelt werden (Task Force 1996). Die Spektralanalyse gibt also Aufschluss darüber, wie sich die Gesamtpower (Total power, TP) über die unterschiedlichen Frequenzen verteilt. Die Total power gilt als Parameter der Gesamtvariabilität und entspricht dabei der SDNN aus der Analyse im Zeitbereich (Task Force 1996).

Dabei stellt im hochfrequenten Spektrum die respiratorische Sinusarrhythmie mit etwa 10-30 Oszillationen pro Minute (dies entspricht je nach Atemfrequenz einem Peak bei 0,16-0,5 Hz, also dem High frequency Bereich) die wichtigste Komponente dar. Da nur der Parasympathikus (nicht jedoch der Sympathikus) zu einer solchen schnellen Kurzzeitanpassung der Herzfrequenz an den Atemzyklus in der Lage ist, korreliert die High frequency power eng mit der aktuellen Vagusaktivität (Esperer 1992, Akselrod et al. 1985, Eckberg 1983, van Ravenswaaij-Arts et al. 1993, Warner, Cox 1962).

Dieser Zusammenhang wird zusätzlich verdeutlicht durch eine fast vollständige Aufhebung der respiratorischen Sinusarrhythmie, bzw. des HF-Peaks, in der Spektralanalyse nach Atropingabe oder Vagotomie (Akselrod et al. 1985, van Ravenswaaij-Arts 1993, Task Force 1996). Die Gabe von  $\beta$ -Blockern (z.B. Propranolol) hingegen führt zu keinerlei Einschränkungen der respiratorischen Sinusarrhythmie, bzw. zu keiner Veränderung im High frequency Bereich (Akselrod et al. 1985).

Umstrittener ist die Interpretation des niederfrequenten Spektrums. Dieses reflektiert Fluktuationen des arteriellen Blutdrucks und wird insbesondere sympathisch vermittelt, enthält aber über den Einfluss des Barorezeptorreflexes auch einen vagalen Einfluss (Esperer 1992, Acharya et al. 2006, Akselrod et al. 1981). Dabei kann der Einfluss des Baroreflexes bei Erwachsenen als ein Spektralpeak um 0,1 Hz und Einflüsse der Thermoregulation als ein Peak um 0,05 Hz erfasst werden (Akselrod et al. 1985, van Ravenswaaij-Arts et al. 1993).

Sowohl HF als auch LF können normalisiert und als sog. ‚normalized units‘ ausgedrückt werden. Dabei wird die VLF-Komponente von der Total power abgezogen und die HF oder LF dann durch diesen Wert dividiert (Bsp:  $LF_n = LF \text{ in } ms^2 * 100 / (TP \text{ in } ms^2 - VLF \text{ in } ms^2)$ ) (Task Force 1996). Von manchen Autoren wird die normalisierte LF als Marker der Sympathikusaktivität angesehen (Lazzeri et al. 1998, Task Force 1996). Dabei konnte durch die Gabe von Clonidin, einem zentralen  $\alpha_2$ -Agonisten, ein signifikanter Abfall der normalisierten LF, jedoch nicht der absoluten LF, gemessen werden (Lazzeri et al. 1998).



**Abb. 1.4** Mit Hilfe der Frequenzanalyse können die einzelnen Spektralkomponenten der HRV als Leistungsdichte (Power) gegen die Frequenz angezeigt werden. Das komplette Spektrum (Total power) kann im Wesentlichen in drei Frequenzbereiche unterteilt werden, die Very low frequency (VLF) unterhalb einer Frequenz von 0,04 Hz, die Low frequency (LF) zwischen 0,04 - 0,15 Hz und die High frequency (HF) zwischen 0,15 - 0,4 bzw. 0,5 Hz.

Zusätzlich kann ein Quotient aus der HF und der LF gebildet werden. Der LF/HF-Quotient wird von vielen Autoren als Spiegel der sympathovagalen Balance angesehen (Task Force 1996).

Die Rolle der VLF-Power und der ULF-Power ist noch immer nicht vollständig geklärt (Acharya et al. 2006, Task Force 1996). U.a. spielen humorale Einflüsse wie das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) eine Rolle (Esperer 1992, Akselrod et al. 1981).

Nicht nur eine verminderte Aktivität des autonomen Nervensystems sondern auch eine verstärkte Sympathikusaktivität führen zu einer Verminderung der HRV (Task Force 1996).



Tabelle 1.2 gibt einen Überblick über die verschiedenen HRV-Parameter der Frequenzanalyse (frequency domain).

Parameter		Einheit	Charakteristika
<b>TP</b>	Total power	ms <sup>2</sup>	Gesamtspektralleistung aller RR-Intervalle im Analysebereich; der Parameter drückt die Gesamtvariabilität aus und entspricht der SDNN der Zeitanalyse
<b>VLF</b>	Very low frequency power	ms <sup>2</sup>	Spektralleistung $\leq 0,04$ Hz; das physiologische Korrelat ist noch immer unklar
<b>LF</b>	Low frequency power	ms <sup>2</sup>	Spektralleistung im Frequenzbereich zw. 0,04 – 0,15 Hz; der Parameter wird durch das sympathische und das parasympathische Nervensystem moduliert
<b>HF</b>	High frequency power	ms <sup>2</sup>	Spektralleistung im Frequenzbereich zw. 0,15 – 0,4 bzw. 0,5 Hz; der Parameter wird durch die vagal vermittelte RSA geprägt
<b>LFn</b>	Low frequency normalized units	n.u.	$LFn = LF * 100 / (TP - VLF)$ ; wird von manchen Autoren als Marker der sympathikotonen Modulation angesehen
<b>HFn</b>	High frequency normalized units	n.u.	$HFn = HF * 100 / (TP - VLF)$
<b>HF/LF</b>	Ratio	-	Verhältnis der hochfrequenten zu den niederfrequenten Bereichen; wird als sog. „sympatho-vagale Balance“ bezeichnet

**Tab. 1.2** Wichtige HRV-Parameter der Frequenzanalyse (modifiziert nach Hoos et al. 2010, Task Force 1996, Esperer 1992).

### 1.2 Wachstum

Das kindliche Wachstum ist kein linearer Prozess und individuell sehr verschieden. Es wird durch mehrere Hormonsysteme, aber auch nicht-endokrine Faktoren, beeinflusst. Bei seiner Beurteilung müssen populations-, alters- und entwicklungsbezogene sowie genetisch- und geschlechtsbezogene Aspekte berücksichtigt werden, um Normvarianten von Wachstumsstörungen zu trennen (Speer, Gahr 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010, Cameron 2008).

#### 1.2.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Achse

Der Hypothalamus ist das Koordinationszentrum der endokrinen Regulation. Er empfängt Signale des autonomen Nervensystems, des limbischen Systems und des Kortex und daher auch Umweltfaktoren wie Licht und Temperatur (Speer, Gahr 2009, Klinke, Pape, Silbernagl 2005). Er stellt somit ein wichtiges Bindeglied zwischen dem endokrinen System und dem Nervensystem, besonders dem autonomen, dar (Klinke, Pape, Silbernagl 2005). Der Hypothalamus erfasst den aktuellen Hormonstatus, wird durch vielfältige Einflüsse des ZNS moduliert und stimmt die Ausschüttung unterschiedlicher Hormone auf den aktuellen Bedarf ab (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005). Er ist u.a. an der Regulierung des körperlichen Wachstums, der Sexualfunktionen, der Osmolarität des Serums und an vielen Stoffwechselprozessen entscheidend beteiligt (Klinke, Pape, Silbernagl 2005). Dabei werden im Hypothalamus Steuerhormone gebildet (sog. Releasing- und Inhibiting-Hormone), die die Ausschüttung von diversen weiteren Hormonen in der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) kontrollieren. Die beiden Hormone ADH (auch Adiuretin, Arginin-Vasopressin oder nur Vasopressin genannt) und Oxytocin werden hingegen im Hypothalamus selber produziert (in magnozellulären Neuronen des Ncl. supraopticus und des Ncl. paraventricularis) und gelangen durch axonalen Transport in die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), wo sie in das Blut abgegeben werden (Benninghoff, Drenckhahn 2005, Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005). Zudem kontrolliert der Hypothalamus nicht nur die diversen Hormonsysteme, sondern überwacht verschiedene ZNS-Prozesse, wie die zentrale Kontrolle des sympathischen

Nervensystems, das Kreislaufsystem, die Temperaturregulierung, die Regulierung der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushaltes sowie zusammen mit der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) auch den Schlaf-Wach-Rhythmus (Klinke, Pape, Silbernagl 2005, Trepel 2008).

Über hormonelle Regelkreise zwischen dem Hypothalamus, der Hypophyse, den peripheren Hormondrüsen und den Zielzellen wird die Ausschüttung der verschiedenen Hormone reguliert (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005). Ein Paradebeispiel eines solchen endokrinen Regelkreises stellt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA-Achse) dar.

Die HPA-Achse spielt zusammen mit dem autonomen Nervensystem die zentrale Rolle in der Regulierung der Stressreaktion (Nyberg et al. 2012). Dabei steuert der Hypothalamus über die Ausschüttung von CRH (Corticotropin-releasing-hormone) und ADH (Arginin-Vasopressin) die Sekretion von ACTH (Adrenocorticotropin) aus der Adenohypophyse. ACTH wiederum fördert die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde, welches das eigentliche Steuerhormon in dieser Kaskade ist. Cortisol steuert über die Bindung an seinen intrazellulären Steroidrezeptor ein breites Spektrum an Stoffwechselprozessen unter Basalbedingungen und auch für akute Anforderungen, z.B. bei Stress (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005, Klinke, Pape, Silbernagl 2005). CRH wird dabei in einem pulsatilen zirkadianen Rhythmus ausgeschüttet. Jedoch führt auch eine besondere Belastungssituation (akute Stresssituation) zur Ausschüttung von CRH, wobei es ebenfalls zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und damit zur Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark kommt (Klinke, Pape, Silbernagl 2005).

Über einen negativen Feedback-Mechanismus hat eine erhöhte Cortisolkonzentration einen inhibitorischen Effekt auf die ACTH- und CRH-Synthese. Auch eine erhöhte ACTH-Konzentration führt zu einer verminderten CRH-Synthese. Auf diese Weise reguliert sich dieser endokrine Regelkreis selbstständig (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).

### **1.2.2 Die Wachstumshormonachse**

Die Regulation des Wachstums erfolgt hauptsächlich über das Zusammenspiel von Wachstumshormon (GH) aus der Adenohypophyse und Somatomedinen (sog. Insulin-like growth factors, IGF), v.a. aus der Leber. Jedoch greifen auch andere Hormonsysteme in die Regulation des Wachstums ein und beeinflussen diese Wachstumshormon-Somatomedin-Achse (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Das Wachstumshormon (Somatotropin, Growth hormone, GH) wird im Hypophysenvorderlappen in somatotropen Zellen gebildet, welche 50% aller hormonproduzierenden Zellen in der Adenohypophyse ausmachen (Benninghoff, Drenckhahn, 2005).

Dieses Polypeptid aus 191 Aminosäuren hat sowohl direkte als auch indirekte Wirkungen. Insbesondere in der Leber aber auch nahezu in allen anderen peripheren Geweben induziert GH die Bildung von Somatomedinen. Da diese in ihrer Aminosäuresequenz eine ca. 40% Homologie zu Insulin zeigen, werden sie auch als Insulin-like growth factors (IGF-1 bzw. IGF-2) bezeichnet. IGF-1 ist dabei der entscheidende Faktor des Längenwachstums, da es die Matrixsynthese im Knochengewebe und das Knorpelwachstum in den Epiphysenfugen stimuliert. Zusätzlich stimuliert es die Proteinsynthese, indem die Aminosäureaufnahme in die Zellen und die Transkription und Translation gesteigert wird (Benninghoff, Drenckhahn 2005, Spinass, Fischli 2001).

Das GH ist v.a. ein anaboles Hormon mit direkter Wirkung auf diverse metabolische Effekte. Es führt zu einer Aktivierung der Lipase mit Freisetzung von freien Fettsäuren, erhöht den Blutzuckerspiegel über eine Senkung der Glucoseaufnahme in extrahepatischen Geweben, stimuliert die Glykogenolyse und Gluconeogenese und reduziert die Insulinempfindlichkeit der Gewebe. Es führt auch direkt zu einer verstärkten Aufnahme und Verwertung von Aminosäuren in Muskel-, Knorpel- und Bindegewebszellen für die Proteinsynthese. Im Plasma ist die Hälfte des Wachstumshormons an Bindeproteinen gekoppelt (Spinass, Fischli 2001, Klinke, Pape, Silbernagl 2005, Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).

Die Synthese und Freisetzung von Wachstumshormon wird durch viele Faktoren beeinflusst. Die wichtigsten beiden Faktoren sind die hypothalamischen Peptide Somatoliberin (Growth hormone-releasing hormone, GHRH) und Somatostatin (Growth hormone-inhibiting hormone, GHIH) aus dem Hypothalamus. Somatoliberin führt dabei zu einer vermehrten Synthese und Ausschüttung von GH, Somatostatin wirkt entgegengesetzt und hemmt die Ausschüttung, nicht jedoch die Synthese (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005). Die von den hypothalamischen Neuronen freigesetzten Releasing-, bzw. Inhibiting-, Hormone gelangen auf kürzestem Weg über ein Portalvenensystem zu den Drüsenzellen der Adenohypophyse. Dadurch führt schon die Ausschüttung einer geringen Menge dieser Hormone zu sehr hohen lokalen Konzentrationen am Hypophysenvorderlappen (Benninghoff, Drenckhahn 2005, Speer, Gahr 2009).

Neben dem Somatoliberin zählt auch das Peptid Ghrelin zu den GH-stimulierenden Hormonen. Ghrelin wird im Hypothalamus und im Magen synthetisiert (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005, Velthuis 2012). Weitere Faktoren, die zu einer verstärkten Freisetzung von GH führen, sind eine Hypoglykämie, verminderte Plasmaspiegel von freien Fettsäuren und eine erhöhte Konzentration von Aminosäuren (insbesondere Arginin), akuter Stress und körperliche Belastung, Schmerzen, Sexualsteroid (Pubertät), Dopamin (-Agonisten),  $\alpha$ -adrenerge Agonisten, Acetylcholin,  $\beta$ -adrenerge Antagonisten,  $\beta$ -Endorphine, Galanin und Serotonin (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005, Spinas, Fischli 2001).

Zu den hemmenden Faktoren zählen zusätzlich zum Somatostatin das GH selbst, welches seine eigene Sekretion über einen negativen Feedback-Mechanismus hemmt. Zudem fördert IGF-1 die Bildung von Somatostatin und hemmt die Somatoliberin- und GH-Ausschüttung. Weitere hemmende Faktoren sind eine Hyperglykämie, erhöhte freie Fettsäuren und erniedrigte Konzentration von Aminosäuren im Blut, chronischer Stress, Adipositas, Progesteron, ein Überschuss an Cortison,  $\beta$ -adrenerge Agonisten und  $\alpha$ -adrenerge Antagonisten sowie Dopaminantagonisten (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005).

Die Synthese von GH setzt eine eutyreote Stoffwechsellage voraus. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen führt daher bei Kindern zu einem Kleinwuchs (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005, Spinas, Fischli 2001).

Die Wirkung des Blutglucosespiegels, der Plasmakonzentration von Aminosäuren (insbesondere Arginin) und die Wirkung von  $\alpha$ -adrenergen Agonisten auf die GH-Sekretion nutzt man bei den Wachstumshormonstimulationstests in der Kleinwuchsdiagnostik (siehe unten).

Die GH-Ausschüttung erfolgt in sekretorischen Episoden, welche verstärkt in der Nacht, insbesondere in den NREM-Schlafphasen, auftreten. Diese nächtliche Ausschüttung nimmt kontinuierlich im Alter ab. Während des Tages schwankt die GH-Sekretion relativ stark in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und von körperlichen und psychischen Belastungen. Dagegen ist die Sekretion von IGF-1 und IGF-2 relativ gleichmäßig und ohne akute Fluktuationen, weshalb man bei der Kleinwuchsdiagnostik als Screeningparameter das IGF-1 und nicht das GH selbst bestimmt.

IGF-1 liegt zu ca. 99% im Plasma an Proteinen gebunden vor, ein kleiner Teil davon an eigenen IGF-Bindeproteinen (IGF-BP 1-6) (Deetjen, Speckmann, Hescheler 2005, Klinke, Pape, Silbernagl 2005, Spinass, Fischli 2001).

### 1.3 Kleinwuchs

Die Abweichung von der normalen Körpergröße ist ein häufiger Konsultationsgrund beim Kinderarzt (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Ein Kleinwuchs wird definiert als eine Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile gleichaltriger gesunder Kinder, bzw. unterhalb von mindestens 2 Standardabweichungen vom altersbezogenen Mittelwert. Kleinwuchs kann schon bei der Geburt vorliegen oder ist die Folge einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit oder einer verkürzten Wachstumsdauer (Muntau 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Dabei kann jedoch auch eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit (definiert als Wachstumsgeschwindigkeit < 25. Perzentile) bei noch normaler Größenperzentile Ausdruck eines pathologischen Wachstums sein (Speer, Gahr 2009).

Es gibt eine Vielzahl von Differentialdiagnosen des Kleinwuchses. Als Normvarianten gelten der familiäre Kleinwuchs und die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung. Auch eine intrauterine Wachstumsverzögerung bei den sog. SGA-Kindern (Small for gestational age) ohne ein postnatales Aufholwachstum führt zum Kleinwuchs. Sekundär kann dieser auch Folge einer Mangelernährung oder organischer Erkrankungen, wie beispielsweise ein angeborener Herzfehler, Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Mukoviszidose oder chronische Anämien sein. Weiterhin führen endokrine Störungen, z.B. ein Wachstumshormonmangel, eine Hypothyreose sowie ein Hyperkortisolismus (meist iatrogen) ebenfalls zu einem Kleinwuchs. Bei Mädchen sollte auch immer an das Ullrich-Turner-Syndrom gedacht und ggf. eine Chromosomenanalyse veranlasst werden. Andere chromosomale Aberrationen wie die Trisomie 21 und syndromale Erkrankungen wie das Noonan-, Silver-Russell-, Prader-Willi- und das DiGeorge-Syndrom sind weitere mögliche Ursachen. Einen dysproportionierten Kleinwuchs zeigen Patienten mit einer Achondroplasie, bzw. einer Hypochondroplasie. Kinder mit Depressionen und die emotionale Deprivation von Kindern, also die soziale und emotionale Vernachlässigung, sind Beispiele dafür, dass auch psychosoziale Erkrankungen einen Einfluss auf das wachstumsregulierende Hormonsystem einnehmen können (Speer, Gahr 2009, Muntau 2009, AWMF-Leitlinie Kleinwuchs 2010).

Von besonderem Interesse bei dieser Arbeit waren Kinder mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, Kinder mit einem Wachstumshormonmangel und SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum. Deshalb wird hier nur auf diese drei differentialdiagnostisch sehr wichtigen Gruppen näher eingegangen.

### **1.3.1 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)**

Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (auch ‚konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät‘ genannt) gilt als familiär auftretende Normvariante des Wachstums im Kindes- und Jugendalter (ca. 3% aller Kinder haben eine KEV). Sie ist die häufigste Ursache einer verzögerten Pubertätsentwicklung und tritt bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen (Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Bei Geburt zeigen die Kinder eine normale Größe. In den ersten Jahren fallen sie jedoch durch eine verminderte oder niedrig-normale Wachstumsgeschwindigkeit auf. Die Kinder sind dann für ihre familiäre Zielgröße zu klein. Die Entwicklung verläuft im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern verzögert ab. Charakteristisch sind das retardierte Knochenalter (Röntgenbild der linken Hand) und der verzögerte Eintritt in die Pubertät. Diese läuft dann jedoch völlig harmonisch ab und die Kinder holen den Wachstumsabstand bis zum Ende der Pubertät wieder auf. In der Familienanamnese beschreibt typischerweise ein Elternteil (bzw. beide Elternteile) ebenfalls einen verzögerten Pubertätseintritt (Speer, Gahr 2009, Muntau 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Die KEV ist bis zum spontanen Eintritt der Pubertät eine Verdachtsdiagnose. Erst bei einem spontanem Pubertätseintritt ab 13,6 Jahren bei Jungen (Zunahme des Hodenvolumens über 3 ml mit dem Orchidometer nach Prader) und 13,3 Jahren bei Mädchen (Brustentwicklung des Tannerstadiums B2) und einer anschließenden normalen Pubertätsentwicklung, kann von einer KEV ausgegangen werden (AWMF-Leitlinie Kleinwuchs 2010, Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Wird ein Wachstumshormonstimulationstest durchgeführt, kann keine Störung der WH-Ausschüttung festgestellt werden. Eine Therapie ist nur in Ausnahmefällen nötig (evtl. bei psychischer Belastung), da die Pubertät spontan eintritt und in der Regel eine normale Endgröße erreicht wird (Speer, Gahr 2009, Muntau 2009).



### 1.3.2 Isolierter Wachstumshormonmangel (GHD)

Ein Wachstumshormonmangel ist eine eher seltene Ursache des Kleinwuchses und tritt mit einer Häufigkeit von 1:4.000 bis 1:20.000 auf (Muntau 2009). In den meisten Fällen wird kein Grund für die verminderte GH-Ausschüttung gefunden (sog. idiopathischer, isolierter Wachstumshormonmangel). In 10% aller Fälle lassen sich jedoch Veränderungen der Hypophyse, bzw. des umliegenden Gewebes, im MRT nachweisen. Dabei können Tumoren (z.B. Kraniopharyngeom) durch verdrängendes Wachstum zu Störungen der Ausschüttung von GH und anderen hypophysären Hormonen führen. Geburtstraumen, ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine Schädelbestrahlung können ebenfalls einen Wachstumshormonmangel verursachen. Selten können genetische Veränderungen die Ursache der verminderten Hormonwirkung sein, z.B. beim Laron-Syndrom (Speer, Gahr 2009, Muntau 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Da in den ersten Lebensjahren das Wachstum mehr von der Ernährung und weniger von der hormonellen Regulation abhängig ist, sind diese Kinder bei Geburt völlig unauffällig und fallen erst ab dem 2.-3. Lebensjahr durch eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit auf (Muntau 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Daraus resultiert ein proportionaler, hypophysärer Kleinwuchs mit puppenhaftem Aussehen. Das Knochenalter ist stark retardiert, bei Jungen fällt häufig zudem ein Mikropenis auf. Durch die fehlende Wirkung des Wachstumshormons auf den Glucosestoffwechsel sind rezidivierende Hypoglykämien, auch schon kurz nach der Geburt, möglich (Muntau 2009). Neugeborene können einen Ikterus prolongatus entwickeln. Laborchemisch lassen sich erniedrigte IGF-1 und IGF-BP3-Werte messen. Bei Kindern mit einer Wachstumsstörung und einem retardierten Knochenalter sollten bei IGF-1 und/oder IGF-BP3-Werten unterhalb der altersbezogenen -1,0 SDS unter Berücksichtigung anderer möglicher Ursachen Wachstumshormonstimulation stets durchgeführt werden (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008). Kann in zwei unterschiedlichen GH-Stimulationstests keine adäquate Hormonausschüttung gemessen werden, ist eine GHD als Ursache des Kleinwuchses wahrscheinlich (Muntau 2009).

Die Standardtherapie besteht aus abendlichen subkutanen Injektionen eines rekombinaten Wachstumshormons (25-30 µg/kg/Tag) (Speer, Gahr 2009).

### 1.3.3 Small for gestational age (SGA)

Kinder, deren Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter unterhalb der 10. Perzentile liegt, werden als hypotrophe Neugeborene oder als ‚small for gestational age‘ (SGA) bezeichnet (Speer, Gahr 2009). Eine andere Definition teilt Kinder als SGA ein, wenn ihr Geburtsgewicht und/oder ihre Geburtslänge unterhalb der -2 SDS bezogen auf das Gestationsalter liegt (Kiess et al. 2009). Die oft synonym verwendete Bezeichnung der intrauterinen Wachstumsrestriktion (intrauterine growth restriction, IUGR) sollte jedoch nur verwendet werden, wenn eine spezifische Ursache identifiziert oder über wiederholte Ultraschalluntersuchungen eine verlangsamte intrauterine Wachstumsgeschwindigkeit dokumentiert ist (Kiess et al. 2009). Die meisten Kinder holen ihren Wachstumsrückstand in den ersten Monaten bis Jahren wieder auf (sog. Aufholwachstum oder catch-up-growth). Jedoch zeigen ca. 10-15% eine Persistenz dieses Kleinwuchses. Hier wird dann von einem intrauterinen Kleinwuchs oder einem SGA-Kleinwuchs gesprochen (Hiort, Danne, Wabitsch 2010, Kiess et al. 2009). Die Ursachen sind vielfältig und beinhalten physiologische sowie pathologische Faktoren. Physiologische Faktoren, die das intrauterine Wachstum beeinflussen können, sind u.a. die Größe der Eltern, das Gewicht der Mutter vor Beginn sowie die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und das Alter der Mutter. Pathologische Faktoren sind u.a. ein schwangerschaftsassoziierter Bluthochdruck (Präeklampsie, HELLP-Syndrom), eine Plazentainsuffizienz unterschiedlichster Genese, Infektionen, chronische Erkrankungen, Stress und Unterernährung der Mutter, Rauchen, Alkoholkonsum und Drogenabusus während der Schwangerschaft sowie genetische Ursachen (Kiess et al. 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Bei einem Teil der Kinder mit SGA-Kleinwuchs ist eine Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon (35 µg/kg KG/Tag) ab einem Alter von über 4 Jahren möglich (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

### 1.3.4 Kleinwuchsdiagnostik

Die Beurteilung des Wachstums und des Reifegrades eines Kindes setzt, wegen der großen natürlichen Variationsbreite, Erfahrung des untersuchenden Arztes voraus (Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Ziel der Untersuchung ist es herzufinden, ob es sich um eine Normvariante des Wachstums handelt, oder eine behandlungsbedürftige Erkrankung den Kleinwuchs induziert.

Voraussetzung für die Feststellung eines Kleinwuchses ist die korrekte Messung der Körperlänge (im Liegen bei Kindern unter zwei Jahren), bzw. der Körperhöhe (im Stehen bei Kindern über zwei Jahren) und die Bestimmung der populations- und geschlechtsspezifischen Perzentilen, bzw. der Standardabweichung (standard deviation score, SDS) vom Mittelwert. Wie oben schon erwähnt, ist ein Kleinwuchs definiert als Körperlänge, oder -höhe, unterhalb der 3. Perzentile ihres Alterskollektivs. Von einer Wachstumsstörung spricht man bei einer Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Wachstumsperzentile (Speer, Gahr 2009).

Zur Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit sollte das Wachstum über mindestens 6 Monate, besser 12 Monate, beobachtet werden (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008). Die zu erwartende Endgröße des Kindes kann auf unterschiedliche Weise abgeschätzt werden.

Für die Berechnung der genetischen Zielgröße benötigt man die Körperhöhe beider Elternteile. Dabei wird der Mittelwert beider Körperhöhen bestimmt und bei einem Jungen 6,5 cm dazu addiert. Bei einem Mädchen werden 6,5 cm abgezogen (Muntau 2009).

Die sog. prospektive Endlänge wird über statistische Tabellen von Bayley und Pinneau unter Berücksichtigung des Knochenalters (durch ein Röntgenbild der linken Hand) und der aktuellen Körperhöhe ab einem Knochenalter von 8-10 Jahren geschätzt. Diese liegt zu 94% im Bereich der genetischen Zielgröße (Muntau 2009). Dabei wird von einer Reifungsverzögerung des Knochenalters gesprochen, wenn dieses sich zwischen dem 4. bis 7. Lebensjahr um mehr als ein  $\frac{3}{4}$  Jahr vom chronologischen Alter unterscheidet, bzw. um mehr als 1 Jahr ab dem 7. Lebensjahr (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Natürlich sind eine ausführliche Anamnese und die gründliche körperliche Untersuchung des Kindes bei der Kleinwuchsdiagnostik unerlässlich. Dabei sollte auch das Geburtsgewicht und die Geburtslänge erfragt und der Wachstumsverlauf im Untersuchungsheft angeschaut werden. Eine ausführliche Familienanamnese über ‚Familienkrankheiten‘ und die Entwicklung der Eltern geben Aufschluss auf mögliche Ursachen des Minderwuchses (Hior, Danne, Wabisch 2010).

Zum Ausschluss einer organischen Ursache des Kleinwuchses sollte eine umfangreiche Labordiagnostik, einschließlich Blutbild, Entzündungs- und Eisenwerte, Leber- und Nierenwerte, Zöliakieantikörper und Schilddrüsenhormonen, durchgeführt werden (Muntau 2009, AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008).

Wird keine organische Ursache des Kleinwuchses festgestellt, sollte an einen möglichen Wachstumshormonmangel gedacht und eine Hormonbestimmung durchgeführt werden. Wegen der pulsatilen Ausschüttung und des stark tagesabhängig schwankenden Hormonspiegels ist die Bestimmung des GH selbst eher ungeeignet. Daher sollte die Messung der Konzentration von IGF-1 und dessen Bindeproteins (IGF-BP3) im Serum erfolgen, welche relativ konstante Wirkspiegel aufweisen (Muntau 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Liegen die Serumkonzentrationen unterhalb der altersabhängigen -2 SDS, ist eine Störung der Wachstumshormon-IGF-Achse wahrscheinlich. Liegen die IGF-1 oder IGF-BP3 Konzentrationen unter der -1 SDS und besteht der klinische Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel, sollte als nächster diagnostischer Schritt ein Wachstumshormonstimulationstest durchgeführt werden (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008).

Jedoch sollte beachtet werden, dass erniedrigte Hormonkonzentrationen auch bei anderen Erkrankungen und bei Normvarianten des Wachstums gemessen werden können. Dazu gehört unter anderem die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, die Hypothyreose, akute und chronische Mangelzustände, chronische Erkrankungen, eine schwere Leberfunktionsstörung, ein Hypogonadismus mit einem Mangel an Sexualhormonen, eine Adipositas, eine Wachstumshormonresistenz und ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008).

Abb. 1.5 zeigt einen möglichen Algorithmus der Ursachenabklärung.

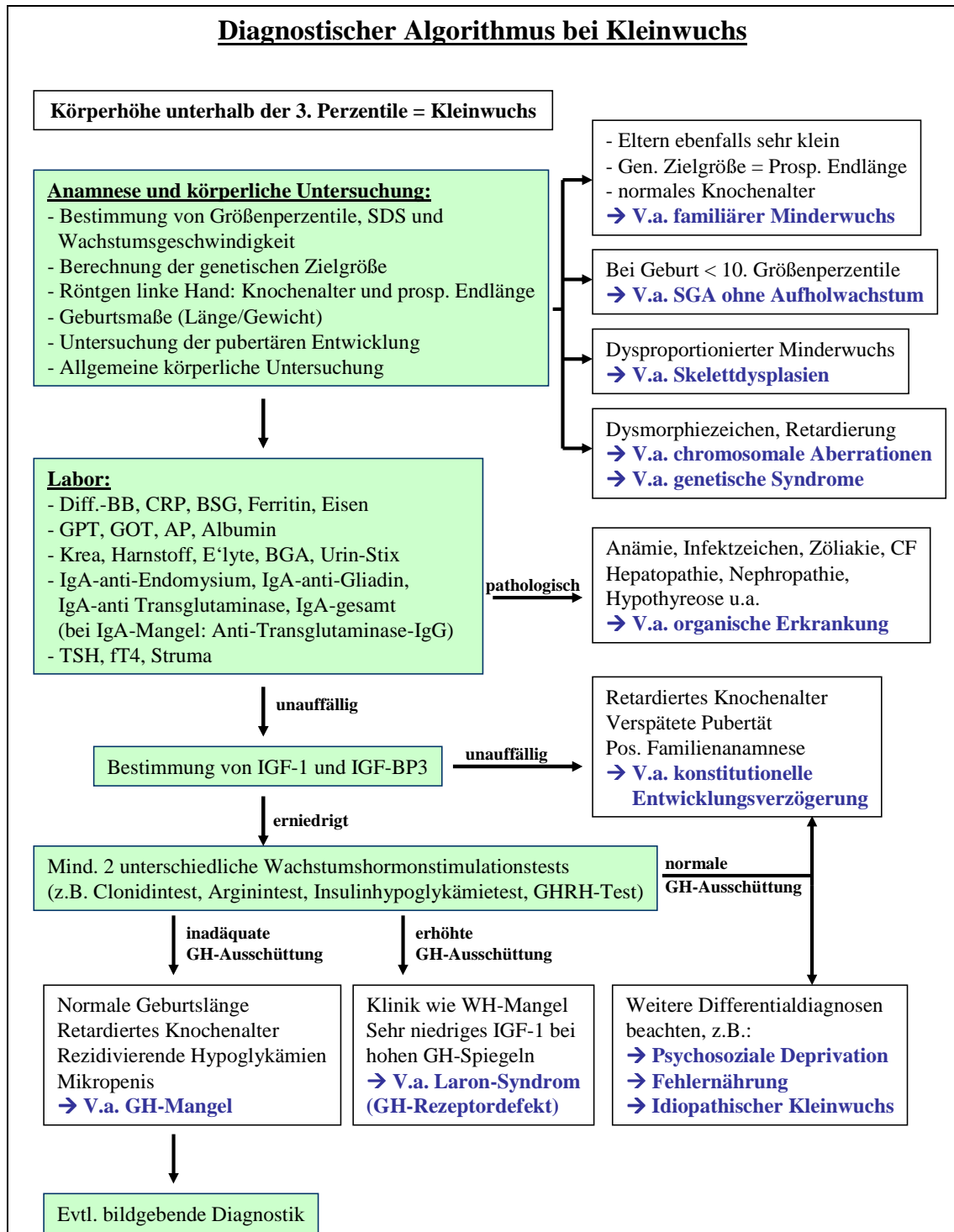


Abb. 1.5 Möglicher diagnostischer Algorithmus der Kleinwuchsdiagnostik (modifiziert nach Munatau 2009, AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008).

### 1.3.5 Wachstumshormonstimulationstest

Es gibt eine Vielzahl von Stimulationstests, um die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysenachse zu beurteilen. Ein Wachstumshormonmangel kann dadurch diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.

In Deutschland sind für die Diagnose eines Wachstumshormonmangels zwei unterschiedliche pathologische Stimulationstests erforderlich. Ausnahmen bilden Patienten mit Veränderungen der Adenohypophyse (Aplasie, Z.n. Resektion, Durchtrennung des Hypophysenstiels, Nachweis eines Mangels von zwei anderen Hypophysenhormonen u.a.) oder einer ektopen Neurohypophyse. Hier genügt ein einziges pathologisches Testergebnis zur Diagnose (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008).

Gemäß der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird eine GH-Ausschüttung als normal gewertet, wenn die maximale GH-Konzentration nach Stimulation den Grenzwert von 8 µg/L überschreitet. Wegen der starken Assay-Abhängigkeit der Testergebnisse setzt dieser Grenzwert einen Assay voraus, der den Standard 98/574 (1 mg = 3 IU) für rekombinantes Wachstumshormon als Kalibrator verwendet (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008).

Alle Stimulationstests sollten morgens unter standardisierten Bedingungen und unter Überwachung durchgeführt werden. Das Kind bleibt über die Nacht nüchtern.

Zu den wichtigsten Testverfahren gehören der Clonidin-, der Arginin- und der Insulinhypoglykämietest. Zusätzlich kann auch ein Wachstumshormon-Profil aus der spontanen Ausschüttung im Schlaf erstellt werden (AWMF-Leitlinie Wachstumshormonmangel 2008, Speer, Gahr 2009). Wegen seiner geringen Sensitivität wird der GHRH-Stimulationstest in den AWMF-Leitlinien bei der Diagnostik eines Wachstumshormonmangels nicht empfohlen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Testverfahren erörtert.

### 1.3.5.1 Clonidintest

Beim Clonidintest werden dem Kind  $0,075 \text{ mg/m}^2$  KOF Clonidin p.o. (höhere Dosierung bis maximal  $0,15 \text{ mg/m}^2$  KOF möglich) verabreicht und die GH-Konzentration vor und während 120 min. nach Clonidingabe mehrfach durch intravenöse Blutabnahmen gemessen (z.B. nach 30, 60, 90 und 120 min.). Als zentraler  $\alpha_2$ -Agonist und als Antihypertensivum hat Clonidin ab einer Dosierung von  $0,15 \text{ mg/m}^2$  KOF auch Einfluss auf den Blutdruck, weshalb diese Dosierung seine ständige Überwachung erfordert (Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Eine sehr häufige Nebenwirkung der Clonidingabe ist die erhöhte Müdigkeit und Schläfrigkeit der Kinder während des Stimulationstests (Carskadon et al. 1989).

Clonidin scheint dabei im Hypothalamus die Ausschüttung von GHRH (Somatoliberin) zu stimulieren und jene von GHIH (Somatostatin) zu inhibieren. Diese Vorgänge führen zu einer verstärkten Ausschüttung des Wachstumshormons (Makara et al. 1995, Albaroth et al. 1989, Suri et al. 1990, Devesa et al. 1990 und 1991).

### 1.3.5.2 Arginininfusionstest

Beim Arginintest wird dem Kind mittels Kurzinfusion  $0,5 \text{ g/kg KG}$  Argininhydrochlorid i.v. (maximal 30 mg) über 30 min. verabreicht und ebenfalls die GH-Konzentration vor und während der ersten 120 min. nach Arginingabe mehrfach aus venösen Blutabnahmen bestimmt (z.B. nach 30, 45, 60, 90 und 120 min.). Zu den Nebenwirkungen zählen Späthypoglykämien, weshalb ständige Kontrollen des Blutzuckers während des Tests durchgeführt werden müssen. Arginin kann auch zu einer Azidose führen. Deshalb sollte zusätzlich der pH-Wert durch Blutgasanalysen überwacht werden (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Arginin supprimiert die Somatostatinsekretion und erlaubt dadurch eine maximale Wirkung des GHRH (Somatoliberin) auf die Adenohypophyse (Allolio, Schulte 2010).

### 1.3.5.3 Insulinhypoglykämietest

Der Insulinhypoglykämietest (IHT) erlaubt eine gleichzeitige Beurteilung der Funktionsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, HPA-Achse) und der somatotropen Achse (Allolio, Schulte 2010).

Bei diesem Test wird die Funktion des Wachstumshormons als ‚Anti-Insulin‘ ausgenutzt. Durch die Gabe von Altinsulin i.v. wird der Blutzuckerspiegel gesenkt, was über eine Stressreaktion eine  $\alpha$ -adrenerge Stimulation induziert, die wiederum mit einer verstärkten GH-, CRH-/ACTH- und Prolaktin-Ausschüttung einhergeht (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 2010). Bei dem IHT wird dem Kind ein i.v. Bolus von 0,1 IE Normalinsulin/kg KG verabreicht und die GH-Konzentration sowie die Kortisol- und ACTH-Konzentration vor und während des Tests bestimmt (z.B. nach 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 min.) (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

Die ständigen Kontrollen des Blutzuckerspiegels sind auch noch nach Testende obligat, da es zu gefährlichen Hypoglykämien kommen kann (Muntau 2009, Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Auf Grund dieser möglichen Komplikation bevorzugen viele Kliniken die anderen Stimulationstests (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).



### 1.3.5.4 Test der Spontansekretion von GH im Schlaf, bzw. 24h-Profil

Eine einzelne Messung der GH-Konzentration ist wegen der pulsatilen Sekretion nicht verwertbar (Muntau 2009). Die Erstellung eines GH-Profiles über mehrere Stunden ermöglicht jedoch eine Aussage über die Funktionsfähigkeit der Hormonausschüttung. Dabei wird dem Kind im Schlaf über mindestens 6 Stunden in 20-30 min. Abständen Blut abgenommen und die GH-Konzentration bestimmt. Dabei sollte die erste Blutentnahme noch vor dem Einschlafen durchgeführt werden, um den ersten GH-Peak kurz nach dem Einschlafen zu messen. Alternativ kann auch ein 24h-Langzeitprofil erstellt werden (Hiort, Danne, Wabitsch 2010). Als Referenzwert gilt eine durchschnittliche GH-Spontansekretion von  $>3,7$  ng/ml und eine Pulsamplitude von  $>20$  ng/ml, bzw. ein GH-Integral von  $>2000$  ng \* min/ml (Hiort, Danne, Wabitsch 2010).

### 1.4 Ziele dieser Studie

Der negative Zusammenhang zwischen Körpergröße und ischämischen Herzerkrankungen ist seit der Erstbeschreibung 1951 (Gertler et al. 1951) bis zur jüngsten Veröffentlichung einer Metaanalyse von 52 Studien (Paajanen et al. 2010) sechs Jahrzehnte lang intensiv erforscht worden. Zusammenfassend wurde herausgefunden, dass Erwachsene in der Kategorie mit der kleinsten Körpergröße ein etwa 50% größeres Risiko gegenüber größeren Patienten hatten, an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zu erkranken, oder daran zu sterben.

Barker stellte einen Zusammenhang zwischen einem beeinträchtigten pränatalen und frühen postnatalen Wachstum und einem erhöhten Herzinfarktisiko her. In seiner retrospektiven Studie von 1989 wurden 5.654 Patienten aus Hertfordshire in England untersucht, bei denen das Geburtsgewicht und das Gewicht im Alter von einem Jahr bekannt waren. Insgesamt 1.186 dieser zwischen 1911 und 1930 geborenen Personen starben in den Jahren 1951 bis 1987, davon 434 an einer ischämischen Herzerkrankung. Das größte Risiko daran zu versterben zeigten diejenigen Personen, welche das niedrigste Geburtsgewicht und das niedrigste Gewicht mit einem Jahr hatten. Das Risiko fiel signifikant mit steigendem Gewicht der Einjährigen ab. (Barker et al. 1989). Seither wird an der Ursache dieser sog. „Barker-Hypothese“ geforscht. Patienten mit einem niedrigen Geburtsgewicht (low birth weight infants und im engeren Sinn SGA-Kinder) und Patienten mit einem Wachstumshormonmangel (sog. growth hormone deficiency = GHD) stehen im Fokus heutiger Untersuchungen. In einer weiteren Metaanalyse aus 22 Studien von 2011 wurde ebenfalls ein negativer Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und einer erhöhten Mortalität beschrieben. Dieser Zusammenhang war v.a. bei kardiovaskulären Erkrankungen besonders ausgeprägt (Risnes et al. 2011).

Barker et al. zeigten in einer weiteren Studie aus dem Jahr 1993, dass Personen mit erniedrigtem Geburtsgewicht ein signifikant höheres Risiko hatten, an einem metabolischen Syndrom zu erkranken, als Personen mit normalem Geburtsgewicht. Sie stellten die Hypothese auf, dass der Diabetes mellitus Typ II und die arterielle Hypertonie einen gemeinsamen Ursprung in einer ungünstigen pränatalen Entwicklung

haben und schlugen vor, das metabolische Syndrom besser als „small-baby-syndrom“ zu bezeichnen (Barker et al. 1993).

In einer 2014 veröffentlichten Studie beschrieben Capalbo et al. bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel signifikant erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren, u.a. erhöhte Fett- und Cholesterinwerte und eine ungünstige Verteilung des Körperfettes (erhöhtes Taille-zu-Größe-Verhältnis, sog. „Waist-to-height-ratio“). Eine Therapie mit Wachstumshormonen zeigte in dieser Studie einen positiven Einfluss auf diese Risikofaktoren (Capalbo et al. 2014). Jedoch bleiben die Langzeitfolgen einer langjährigen Wachstumshormontherapie bislang unklar und sind Gegenstand aktueller Forschung (Carel et al. 2012, Säwendahl et al. 2012).

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der führenden Todesursachen weltweit, v.a. in den Industrienationen (Thayer et al. 2010, Yusuf et al. 2001). Das bessere Verständnis dieser Risikofaktoren könnte dazu führen, Präventionsmaßnahmen, den Krankheitsverlauf und die Therapie dieser Volkskrankheit entscheidend zu verbessern. Veränderungen des autonomen Nervensystems werden immer häufiger mit kardialen, aber auch mit einer großen Anzahl an extrakardialen Erkrankungen, in Verbindung gebracht. Die Imbalance des autonomen Nervensystems (durch eine Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems und einer verminderten Aktivität des parasympathischen Nervensystems charakterisiert) könnte ausschlaggebend für eine erhöhte Morbidität und Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen sein (Thayer et al. 2010). Für die Beurteilung des autonomen Nervensystems kann die Messung der Herzfrequenzvariabilität benutzt werden (Esperer 1992, Eckberg 1983, Thayer et al. 2010).

Die globale Herzfrequenzvariabilität, welche durch den Parameter SDNN (Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle) angezeigt wird, könnte zum Nachweis einer autonomen Imbalance, sowie zur Beurteilung von Morbidität und Mortalität verschiedener Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern benutzt werden (Thayer et al. 2010, Jelinek et al. 2013, Zhou et al. 2012). Die verminderte Aktivität des parasympathischen Nervensystems, welche unter anderem durch erniedrigte Werte der HRV-Parameter RMSSD und pNN50 angezeigt wird, wurde zudem mit einer großen Anzahl an Erkrankungen assoziiert. So wurde ein Zusammenhang zwischen Postinfarktletalität und Verminderungen der Herzfrequenzvariabilität festgestellt (Wolf

et al. 1978, Kleiger et al 1987, La Rovere et al 1998, Esperer et al 1999). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde eine verstärkte Sympathikusaktivität bei verminderter Vagusaktivität gefunden (Rothschild et al. 1988). Auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Nolan et al. 1998), beim plötzlichen Kindstod (Valimaki et al 1988) und bei der diabetischen Neuropathie (Ewing et. al 1985) sowie anderen neurologischen Erkrankungen konnten HRV-Veränderungen nachgewiesen werden. Patienten mit einer Depression zeigen ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Barth et al. 2004). Ein wichtiger Risikofaktor dafür könnten Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität und eine erhöhte Cortisolausschüttung sein, welche insbesondere bei depressiven Patienten mit somatischen Symptomen beschrieben wurden (Bosch et al. 2009).

Für ein besseres Verständnis der Relation zwischen Körpergröße und kardiovaskulärem Risiko wurden in dieser Arbeit HRV-Analysen bei 30 Kindern unterhalb der dritten Körperperzentile durchgeführt, um herauszufinden, ob Veränderungen des autonomen Nervensystems schon in diesem frühen Alter gemessen werden können. Zudem wurde untersucht, ob eine Langzeittherapie mit rekombinanten Wachstumshormonen (n = 30) einen Effekt auf die Herzfrequenzvariabilität und somit auf das kardiovaskuläre Risiko zeigt.

Bei 56 Kindern wurden während eines Clonidin-WH-Stimulationstests 24h-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen durchgeführt, wodurch auch hier eine HRV-Analyse möglich war. Der Effekt dieses zentralen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten auf das sympathische und parasympathische Nervensystem konnte für die verschiedenen Gruppen (Kinder mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, SGA-Kinder und Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel) gezeigt werden und lässt teilweise Rückschlüsse auf die Pathogenese dieser Erkrankungen zu.

## 2 Material und Methoden

Um herauszufinden, ob kleinwüchsige Kinder ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch Veränderungen des autonomen Nervensystems haben, wurden HRV-Analysen aus 24h-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen durchgeführt und mittels statistischer Tests mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Diese Analysen wurden bei kleinwüchsigen Kindern unter Einnahme von rekombinanten Wachstumshormonen wiederholt, um deren Einfluss auf das autonome Nervensystem zu untersuchen. Mit Hilfe von HRV-Analysen, die während eines Clonidin-Tests durchgeführt wurden, sollte zudem geklärt werden, welche Rolle der zentrale  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor bei der Pathogenese der verschiedenen Kleinwuchsursachen spielt. Zuletzt wurde untersucht, ob sich SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum in ihrer Herzfrequenzvariabilität unterscheiden.

### 2.1 Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormontherapie

Aus der Datenbank der Kinderklinik des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim wurden die 24h-Langzeit-EKG-Daten von 30 kleinwüchsigen Kindern zwischen 1 und 17,1 Jahren ( $MW_{\text{Alter}} = 6,3 \pm 3,6$  Jahre) unterhalb der 3. Größenperzentile aus den Jahren 2010 bis 2013 untersucht.

Für die statistische Auswertung der Herzfrequenzvariabilität wurden hierfür HRV-Analysen aus den 24h-Langzeit-EKG herangezogen (Pathfinder, Firma Reynold's Medical Systems, Herford, UK, heute Spacelab). Die Ergebnisse dieser Analysen wurden zur statistischen Auswertung zuerst in Excel-Tabellen (Microsoft Office Excel 2003) sortiert und später in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 21) übertragen und ausgewertet.

Tab. 2.1 zeigt zusammenfassend die HRV-Parameter, welche in die statistische Untersuchung eingingen.

Zusätzliche Parameter der Analyse waren die mittlere Herzfrequenz im 24h-Langzeit-EKG sowie die mittlere Herzfrequenz bei Tag und bei Nacht.

Parameter		Einheit	Charakteristika
<b>SDNN</b>	Standard deviation of NN	ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle; gilt als Parameter der Gesamtvariabilität
<b>TP</b>	Total power	ms <sup>2</sup>	Gesamtspektralleistung aller RR-Intervalle im Analysebereich; der Parameter drückt die Gesamtvariabilität aus (entspricht der SDNN)
<b>VLF</b>	Very low frequency power	ms <sup>2</sup>	Spektralleistung $\leq 0,04$ Hz; das physiologische Korrelat ist noch unklar
<b>LF</b>	Low frequency power	ms <sup>2</sup>	Spektralleistung im Frequenzbereich zw. 0,04 – 0,15 Hz; diese wird durch das sympathische und das parasympathische Nervensystem moduliert
<b>HF</b>	High frequency power	ms <sup>2</sup>	Spektralleistung im Frequenzbereich zwischen 0,15 – 0,4 bzw. 0,5 Hz; der Parameter wird durch die vagal vermittelte RSA geprägt
<b>LFn</b>	Low frequency normalized units	-	$LFn = LF * 100 / (TP - VLF)$ ; wird von manchen Autoren als Marker der sympathikotonen Modulation angesehen
<b>HFn</b>	High frequency normalized units	-	$HFn = HF * 100 / (TP - VLF)$
<b>HF/LF</b>	Ratio	-	Verhältnis der hochfrequenten zu den niederfrequenten Bereichen; wird als sog. „sympatho-vagale Balance“ bezeichnet
<b>NN</b>	Mean NN	ms	Mittelwert aller RR-Intervalle; gilt als Indikator der parasympathischen Aktivität
<b>pNN50</b>	Percent NN differences over 50 ms	%	Proz. Anteil von aufeinander folgenden RR-Intervallen, die sich um mehr als 50 ms voneinander unterscheiden; Indikator der parasympathischen Aktivität
<b>RMSSD</b>	Root mean square successive difference	ms	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen aufeinander folgender RR-Intervalle; wird ebenfalls überwiegend vom Parasympathikus beeinflusst
<b>SD</b>	Standard deviation of differences between adjacent NN intervals	ms	Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
<b>TI</b>	Triangular index	-	Er wird aus dem Intergral der RR-Intervalllänge geteilt durch die Höhe des Histogramms berechnet; dieser Parameter korreliert eng mit der SDNN

**Tab. 2.1** HRV-Parameter, welche in die statistische Analyse eingegangen sind.

(Tabelle modifiziert nach Hoos et al. 2010, Task Force 1996, Esperer 1992).

### 2.1.1 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien

Die 30 kleinwüchsigen Kinder ließen sich nach der Ursache des Kleinwuchses in drei Untergruppen aufteilen:

#### SGA-Gruppe

- 17 Kinder ( $MW_{\text{Alter}} = 5,9 \pm 4,5$  Jahre), welche von ihrem Geburtsgewicht, bezogen auf ihr Reifealter, unterhalb der 10. Perzentile lagen (sog. „Small for gestational age“, SGA).

#### GHD-Gruppe

- 2 Kinder ( $MW_{\text{Alter}} = 6,9 \pm 4,2$  Jahre) mit einem später nachgewiesenen idiopathischen isolierten Wachstumshormonmangel (growth hormone deficiency, GHD).

#### KEV-Gruppe

- 11 Kinder ( $MW_{\text{Alter}} = 6,7 \pm 2,0$  Jahre) mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV).

Aus dieser Studie ausgeschlossen waren Kinder mit anderen Kleinwuchsursachen, u.a. Kinder mit angeborenen Herzfehlern, Zöliakie, fetalem Alkoholsyndrom, Turner- und anderen genetischen Syndromen.

In der Gruppe der Kinder mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung befanden sich 2 Kinder mit einem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) als Nebendiagnose. Es wurden jedoch alle ADHS-Kinder mit Methylphenidat-Einnahme aus der Untersuchung ausgeschlossen, um einen unerwünschten Effekt dieses Medikaments auf das autonome Nervensystem, bzw. auf die HRV, auszuschließen.

### 2.1.2 Kontrollkollektiv

Als Kontrollgruppe diente eine Sammlung von 121 Langzeit-EKG-Daten von gesunden normwüchsigen Kindern zwischen 1 und 16 Jahren aus der Datenbank des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim ( $n = 121$ ,  $MW_{\text{Alter}} = 8,9 \pm 4,4$  Jahre). Die EKG-Aufzeichnungen erfolgten in den Jahren 2008 bis 2012. Diese Normwerte-Sammlung wurde durch eine Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt und 2013 publiziert (De Bock et al. 2013). Jeder Patient gab dazu sein schriftliches Einverständnis. Kinder mit einem BMI oberhalb der 96. Perzentile und einer Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile wurden aus dieser Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Tabelle 2.2 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der verschiedenen Gruppen von kleinwüchsigen Patienten und der Kontrollgruppe.

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung in den zu untersuchenden Gruppen und der Kontrollgruppe</b>				
<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Alter in Jahren MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>Min/Max Alter in Jahren</b>	<b>♀/♂</b>
Kontrollgruppe	121	$8,9 \pm 4,4$	1,0/16,0	60/61
Alle Kleinwüchsigen	30	$6,3 \pm 3,6$	1,0/17,1	15/15
SGA-Kinder	17	$5,9 \pm 4,5$	1,0/17,1	9/8
GHD-Kinder	2	$6,9 \pm 4,2$	3,9/9,8	1/1
KEV-Kinder	11	$6,7 \pm 2,0$	4,2/9,7	5/6

**Tab. 2.2** Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Gruppen.



### 2.1.3 Statistische Auswertung der Daten

Die gesamte statistische Berechnung erfolgte mit dem Computerprogramm IBM SPSS Statistics Version 21. Alle Tabellen wurden mit Microsoft Office Word 2003 und alle Schaubilder mit Microsoft Office Excel 2003 erstellt.

#### 2.1.3.1 t-Test der Mittelwerte bei unabhängigen Stichproben

Die Testung der Mittelwerte der einzelnen Parameter erfolgte mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben (IBM SPSS Statistics 21). Hierbei wurden die Werte aller 30 kleinwüchsigen Kinder mit der Kontrollgruppe verglichen. In einem zweiten Schritt wurden die kleinwüchsigen Kinder in zwei Altersgruppen aufgeteilt: präpubertäre Kinder unter 9 Jahren und peripubertäre Kinder ab 9 Jahren. Diese Gruppen wurden mit der in ebenfalls zwei Altersstufen aufgeteilten Kontrollgruppe mittels t-Test verglichen. Zudem wurden die einzelnen Untergruppen mit der Kontrollgruppe verglichen, wobei dies bei der GHD-Gruppe aufgrund der kleinen Gruppengröße ( $n = 2$ ) nicht sinnvoll erschien.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert unterhalb von 0,05 gewertet.

#### 2.1.3.2 Korrelationsanalysen

Um lineare Zusammenhänge zwischen der Schwere des Kleinwuchses und der Schwere der HRV-Veränderungen zu untersuchen, wurden Korrelationsuntersuchungen durchgeführt und jeweils der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Pearson bestimmt (IBM SPSS Statistics 21). Bei einem Korrelationskoeffizient  $< 0,6$  wurde davon ausgegangen, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden zu untersuchenden Merkmalen besteht. Bei einem Korrelationskoeffizient zwischen 0,6 und 0,8 wurde von einem starken, bei einem Koeffizient  $> 0,8$  von einem sehr starken linearen Zusammenhang ausgegangen.

Von besonderem Interesse bei dieser Analyse war, ob die Schwere des Kleinwuchses mit der Schwere der HRV-Veränderungen korreliert. Hierfür wurden bei den kleinwüchsigen Kindern die jeweiligen Größenperzentilen und deren Standardabweichungen (Standard deviation score; SDS) bestimmt (Kinderarztrechner auf [www.graefehp.de](http://www.graefehp.de); Pädiatrische Perzentilen nach Kormeyer-Hauschild et al.: Monatsschrift Kinderheilkunde 149 im Jahr 2001). Da besonders die kleinwüchsigen Kinder über 9 Jahren HRV-Veränderungen gezeigt hatten, wurden deren Größenperzentilen und SDS-Werte mittels Korrelationsuntersuchung mit den HRV-Parametern auf lineare Zusammenhänge verglichen.

### 2.2 Kleinwüchsige Patienten unter Wachstumshormontherapie

Die Untersuchungen der HRV-Analysen von 24h-Langzeit-EKGs aus den Jahren 2010 bis 2013 fanden bei 30 kleinwüchsigen Kindern im Alter von 4,3 bis 16,6 Jahren ( $MW_{\text{Alter}} = 10,8 \pm 3,7$  Jahre) unter therapeutischer Wachstumshormongabe statt. Die durchschnittliche Dosierung betrug 0,035 mg/kg KG/Tag eines subcutan injizierten rekombinanten humanen Wachstumshormons. 75% der Kinder erhielten Genotropin<sup>®</sup> der Firma Pfizer, 15% Saizen<sup>®</sup> der Firma Merck Serono und 10% Omnitrope<sup>®</sup> der Firma Sandoz. Die durchschnittliche Einnahmedauer von Beginn der Therapie bis zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung betrug  $2,9 \pm 2,0$  Jahre. Wie schon bei den Kindern ohne WH-Therapie entstammen die Daten der Datenbank des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim.

#### 2.2.1 Patientenkollektiv, Ausschlusskriterien und Kontrollgruppe

Diese 30 Kinder unter WH-Therapie wurden wiederum in zwei Untergruppen eingeteilt:

- 10 SGA-Kinder ohne Aufholwachstum ( $MW_{\text{Alter}} = 9,7 \pm 4,4$  Jahre) unter WH-Therapie
- 20 Kinder mit nachgewiesenem GH-Mangel ( $MW_{\text{Alter}} = 11,4 \pm 3,3$  Jahre) unter WH-Therapie

In der Gruppe der kleinwüchsigen Kinder unter WH-Therapie befanden sich ebenfalls Kinder mit einem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) als Nebendiagnose; davon drei Kinder in der SGA-Gruppe und ein Kind in der GHD-Gruppe. Wie bei den Kleinwüchsigen ohne WH-Therapie wurden auch hier alle Kinder mit Methylphenidat-Einnahme aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Als Kontrollgruppe dienten ebenfalls die 121 Langzeit-EKG-Daten der gesunden Kontrollgruppe ohne GH-Therapie aus der Datenbank der Kinderklinik des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim.

Tabelle 2.3 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der verschiedenen Gruppen der Kinder unter Wachstumshormontherapie und der Kontrollgruppe.

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung in den zu untersuchenden Gruppen mit WH-Therapie und der Kontrollgruppe</b>				
<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl N</b>	<b>Alter in Jahren MW ± SD</b>	<b>Min/Max Alter in Jahren</b>	<b>♀/♂</b>
Kontrollgruppe	121	8,9 ± 4,4	1,0/16,0	60/61
Alle WH-Therapie	30	10,8 ± 3,7	4,3/16,6	14/16
SGA-Kinder mit WHT	10	9,7 ± 4,4	4,3/16,6	3/7
GHD-Kinder mit WHT	20	11,4 ± 3,3	4,9/16,1	11/9

**Tab. 2.3** Alters- und Geschlechtsverteilung der Kinder unter Wachstumshormontherapie und der Kontrollgruppe

### 2.2.2 Statistische Auswertung der Daten mittels t-Test

Es erfolgte die Testung der Mittelwerte der einzelnen HRV-Parameter mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben (IBM SPSS Statistics 21). In einem zweiten Schritt wurden diese Kinder in zwei Altersgruppen aufgeteilt - eine Gruppe unter 9 Jahren und eine Gruppe ab 9 Jahren – und, wie schon zuvor, mit der entsprechenden Kontrollgruppe per t-Test verglichen. Die einzelnen Untergruppen (Kinder mit Wachstumshormonmangel und SGA-Kinder unter Wachstumshormontherapie) wurden daraufhin auch mit den jeweiligen Kontrollgruppen verglichen.

### 2.3 Clonidintest

Aus der Datenbank des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim wurden HRV-Analysen aus Langzeit-EKGs von 56 Kindern zwischen 3,3 und 14,8 Jahren ( $MW_{\text{Alter}} = 6,9 \pm 2,8$  Jahre) aus den Jahren 2010 bis 2013 durchgeführt, die anlässlich eines Clonidintestes zur Ursachenabklärung deren Kleinwuchses geschrieben wurden.

Um eine defekte Wachstumshormonausschüttung (GHD) zu diagnostizieren, bzw. auszuschließen, wurden bei diesen Kindern eine Kleinwuchsabklärung mittels Clonidin- und Argininstimulationstest durchgeführt. Beide Untersuchungen begannen jeweils zwischen 8 und 10 Uhr an aufeinanderfolgenden Tagen. Die Kinder waren vor Testbeginn nüchtern. Der Test fand in einem angenehm temperierten Raum unter ruhigen Bedingungen statt. Zur Überwachung der Kinder wurden in Bad Mergentheim während des Clonidintests standardmäßig 24h-Langzeit-EKGs geschrieben. Aus der Datenbank der Kinderstation konnten so nachträglich HRV-Analysen aus den gesammelten EKG-Daten durchgeführt werden.

Bei dem Clonidintest wurde den Kindern  $0,15 \text{ mg/m}^2$  p.o. Clonidin verabreicht. Die Körperoberfläche wurde aus dem Gewicht und der Körperlänge mittels Nomogramm abgeschätzt. Zur Bestimmung der Ausschüttung von Wachstumshormon wurden vor und während des Tests venöse Blutabnahmen durchgeführt. Als Ausgangswert diente eine Blutentnahme 15 min. vor der Clonidingabe. Es folgten venöse Blutentnahmen im direkten Anschluss sowie 45 min., 60 min., 90 min. und 120 min. nach Clonidingabe. Eine ständige Kontrolle des Blutdrucks war während und mehrere Stunden nach dem Test gewährleistet.

Der Arginin-Stimulationstest fand jeweils am darauf folgenden Tag statt. Hierfür wurde den Kindern  $0,5 \text{ g/kg KG}$  Argin i.v. unverdünnt über 30 min. injiziert und mit 0,9% NaCl-Lösung gespült. Als Ausgangswert diente eine venöse Blutprobe direkt vor der Arginingabe. Zur Verlaufsbestimmung der GH-Ausschüttung folgten die Blutentnahmen 15 min., 30 min., 45 min., 60 min., 90 min., 120 min. nach Arginingabe.

Der Blutzuckerspiegel sowie der pH-Wert wurden während und mehrere Stunden nach dem Test mittels Blutzucker-Messgerät und venöser Blutgasanalyse ermittelt.

Als physiologische GH-Ausschüttung nach dem Clonidin-, bzw. Arginin-, Stimulationstest wurde ein Wachstumshormon-Anstieg über 8 µg/ml in mindestens einem der beiden Stimulationstests gewertet. Bei allen Kindern mit ausreichender WH-Ausschüttung konnte so ein Wachstumshormonmangel (growth hormone deficiency, GHD) ausgeschlossen werden. Bei den Kindern mit unzureichendem Anstieg des Wachstumshormons in beiden Tests galt eine GHD als gesichert und eine therapeutische Gabe von Wachstumshormon als gerechtfertigt.

### 2.3.1 Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien des Clonidintests

Die Kinder des Clonidintests konnten, je nach Ursache ihres Kleinwuchses, wiederum in drei Untergruppen aufgeteilt werden:

#### SGA-Gruppe

- 6 Kinder ( $MW_{\text{Alter}} = 5,0 \pm 1,1$  Jahre), welche von ihrem Geburtsgewicht, bezogen auf ihr Reifealter, unterhalb der 10. Perzentile lagen; sog. Small for gestational age-Kinder (SGA). Bei allen Kindern konnte eine ausreichende GH-Ausschüttung in einem der beiden Stimulationstests gemessen werden.

#### GHD-Gruppe

- 14 Kinder ( $MW_{\text{Alter}} = 7,8 \pm 3,3$  Jahre) mit einem Mangel an Wachstumshormon (growth hormone deficiency, GHD). Bei diesen Kindern konnte keine ausreichende Ausschüttung des Wachstumshormons in beiden Stimulationstests nachgewiesen werden. Als Kleinwuchsgrund muss eine gestörte Wachstumshormon-Produktion, bzw. -Ausschüttung, angenommen werden.

KEV-Gruppe

- 36 Kinder ( $MW_{\text{Alter}} = 6,9 \pm 2,7$  Jahre) mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV). Bei diesen Kindern wurde ein adäquater Anstieg des GH in den Stimulationstests gemessen. Es konnte keine Fehlfunktion der GH-Ausschüttung in der Hypophyse festgestellt werden.

In der KEV-Gruppe befand sich ein Kind und in der GHD-Gruppe drei Kinder mit einem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) als Nebendiagnose. Auch hier erfolgte ein Ausschluss der Kinder mit Methylphenidat-Einnahme.

**2.3.2 Kontrollgruppen des Clonidintests**

Als Kontrollgruppe dienten ebenfalls die 121 Langzeit-EKG-Daten von gesunden normalwüchsigen Kindern aus der Datenbank des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim. Da die HRV-Parameter stark altersabhängig sind (De Bock et al. 2013), wurden aus diesen gesammelten Normwertdaten Kinder in gematchte Gruppen eingeteilt, die in Anzahl, Alter und Geschlecht den oberen Gruppen entsprachen. Tabelle 2.4 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung in den einzelnen Gruppen des Clonidintests und deren Kontrollgruppen.

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung in den zu untersuchenden Gruppen und den entsprechenden Kontrollgruppen im Clonidintest</b>				
<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Alter in Jahren MW ± SD</b>	<b>Min/Max Alter in Jahren</b>	<b>♀/♂</b>
Alle Clonidintest	56	6,9 ± 2,8	3,3/14,8	25/31
Kontrollgruppe	56	6,9 ± 2,8	3,3/14,8	25/31
SGA-Kinder	6	5,0 ± 1,1	4,1/6,9	1/5
Kontrollgruppe SGA	6	4,9 ± 1,2	3,5/6,9	1/5
GHD-Kinder	14	7,8 ± 3,3	3,9/14,8	6/8
Kontrollgruppe GHD	14	7,8 ± 3,3	3,8/14,8	6/8
KEV-Kinder	36	6,9 ± 2,7	3,3/13,8	18/18
Kontrollgruppe KEV	36	6,9 ± 2,8	3,3/13,7	18/18

**Tab. 2.4** Alters- und Geschlechtsverteilung der einzelnen Gruppen des Clonidintests und deren gematchten Kontrollgruppen.

### 2.3.3 Statistische Auswertung der Daten

Die gesamte statistische Berechnung sowie die Erstellung der Streudiagramme aus der Korrelationsanalyse erfolgte mit dem Computerprogramm IBM SPSS Statistics Version 21. Alle Tabellen wurden mit Microsoft Office Word 2003 sowie alle übrigen Schaubilder mit Microsoft Office Excel 2003 erstellt.

#### 2.3.3.1 t-Test der Mittelwerte und zirkadiane Analyse

Es folgte die Testung der Mittelwerte der einzelnen HRV-Parameter mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben (IBM SPSS Statistics 21). Hierbei wurden jeweils die drei zu testenden Gruppen (SGA-, GHD-, KEV-Gruppe) mit den entsprechenden gematchten Kontrollgruppen verglichen.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert unterhalb von 0,05 gewertet.

Zusätzlich wurden für die Parameter TP, VLF, LF, HF, LFn, HF<sub>n</sub>, HF/LF, NN, pNN50, RMSSD, SD und TI in einer zirkadianen Analyse die stündlichen Mittelwerte bestimmt und ein 24h-Profil erstellt.

Dadurch konnte nun für jede Gruppe und jeden Parameter der Mittelwert zu jeder Uhrzeit mit der Kontrollgruppe mittels t-Test verglichen werden. Zudem konnte für jeden HRV-Parameter ein Tagesmittelwert sowie ein Nacht- und ein 24h-Mittelwert bestimmt werden.

Es wurden Schaubilder angefertigt (Microsoft Office Excel 2003), die den unterschiedlichen Tagesverlauf der einzelnen HRV-Parameter zwischen der zu testenden Gruppe und der entsprechenden Kontrollgruppe darstellen.



### 2.3.3.2 Korrelationsanalysen

Um zu untersuchen, ob es lineare Zusammenhänge zwischen der Höhe der Wachstumshormonausschüttung und den verschiedenen HRV-Veränderungen gibt, wurden Korrelationsuntersuchungen durchgeführt und jeweils der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Pearson bestimmt. Zur grafischen Darstellung wurde als Beispiel für den vagalen HRV-Parameter pNN50Tag ein Streudiagramm erstellt. Die dazugehörige Regressionskurve wurde in das Diagramm eingezeichnet und der Regressionskoeffizient  $R^2$  bestimmt (IBM SPSS Statistics 21). Unter einem Korrelationskoeffizienten von 0,6 wurde ausgegangen, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden zu untersuchenden Merkmalen besteht. Bei einem Korrelationskoeffizient zwischen 0,6 und 0,8 wurde von einem starken, bei einem Koeffizienten über 0,8 von einem sehr starken, linearen Zusammenhang ausgegangen.

### 2.4 SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum

Für diese Untersuchung wurden HRV-Analysen aus 24h-Langzeit-EKGs von 18 Kindern zw. 4 Monaten und 5 Jahren ( $MW_{\text{Alter}} = 2,4 \pm 1,4$  Jahre) aus den Jahren 2007-2011 herangezogen. Alle Kinder lagen bei der Geburt mit ihrem Gewicht, bezogen auf ihr Gestationsalter, unterhalb der 10. Perzentile und gelten somit als SGA-Kinder (Small for gestational age). Bei 8 dieser Kinder konnte nach der Geburt, meist innerhalb der ersten Lebensmonate, ein Aufholwachstum festgestellt werden. Bei 10 Kindern blieb dieses Aufholwachstum aus. Sie lagen auch im Verlauf weiterhin mit ihrer Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile, bzw. 2 Standardabweichungen unterhalb der altersentsprechenden Norm.

#### 2.4.1 Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv

Diese SGA-Kinder konnten weiter in zwei Gruppen eingeteilt werden:

##### SGA-Kinder ohne Aufholwachstum

- 10 SGA-Kinder zwischen 7 Monaten und 4,9 Jahren ( $MW_{\text{Alter}} = 2,9 \pm 1,5$  Jahre).

##### SGA-Kinder mit Aufholwachstum

- 8 SGA-Kinder zwischen 4 Monaten und 3,6 Jahren ( $MW_{\text{Alter}} = 1,8 \pm 0,9$  Jahre).

Wegen des starken Einflusses des Alters auf die Herzfrequenzvariabilität wurde auf einen direkten Vergleich dieser beiden unterschiedlich verteilten Gruppen verzichtet. Beide Gruppen wurden jeweils mit einer in Anzahl, Alter und Geschlecht entsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Als Kontrollgruppe dienten die schon in den anderen Analysen verwendeten 121 Langzeit-EKG-Daten der gesunden Kinder aus der Datenbank der Kinderklinik des Caritas Krankenhauses in Bad Mergentheim.

Tabelle 2.5 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung dieser beiden Gruppen und ihre jeweilige Kontrollgruppe.

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung der SGA-Kindern mit und ohne Aufholwachstum (AHW) und den entsprechenden Kontrollgruppen</b>				
<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Alter in Jahren MW ± SD</b>	<b>Min/Max Alter in Jahren</b>	<b>♀/♂</b>
Alle SGA-Kinder	18	2,4 ± 1,4	0,4/4,9	12/6
Kontrollgruppe	18	2,4 ± 1,4	0,3/4,9	11/7
SGA-Kinder mit AHW	8	1,8 ± 0,9	0,4/3,6	5/3
Kontrollgruppe	8	1,9 ± 1,0	0,3/3,8	5/3
SGA-Kinder ohne AHW	10	2,9 ± 1,5	0,6/4,9	7/3
Kontrollgruppe	10	2,9 ± 1,5	0,8/4,9	6/4

**Tab. 2.5** Alters- und Geschlechtsverteilung der SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum und ihre jeweilige Kontrollgruppe.

#### 2.4.2 Statistische Auswertung mittels t-Test

Es folgte die Testung der Mittelwerte der einzelnen Parameter mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben (IBM SPSS Statistics 21). Hierbei wurden beide Gruppen (SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum) erst einzeln und dann zusammen mit den entsprechenden Kontrollgruppen verglichen.

Zusätzlich wurden für die Parameter TP, VLF, LF, HF, LFn, HF<sub>n</sub>, HF/LF, NN, pNN50, RMSSD, SD und TI die stündlichen Mittelwerte ermittelt und ein 24h-Profil erstellt.

Dadurch konnten für jeden Parameter die einzelnen Mittelwerte separat zu jeder Uhrzeit mit den entsprechenden Mittelwerten der Kontrollgruppe mittels t-Test verglichen werden (IBM SPSS Statistics 21).

Es wurden Schaubilder angefertigt (Microsoft Office Excel 2003), die den unterschiedlichen Tagesverlauf der einzelnen HRV-Parameter zwischen der zu testenden Gruppe und der entsprechenden Kontrollgruppe zeigen.

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden hier untersuchungsspezifisch dargestellt.

#### 3.1 Veränderte Herzfrequenzvariabilität bei kleinwüchsigen Kindern

Werden alle kleinwüchsigen Kinder zusammen ( $n=30$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 6,3 \pm 3,6$  Jahre) mit der gesunden Kontrollgruppe ( $n=121$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 8,9 \pm 4,4$  Jahre) verglichen, können, unter anderem, signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz ( $99 \pm 11$  /min versus  $90 \pm 15$  /min,  $p<0,001$ ), in der SDNN ( $118 \pm 29$  ms versus  $149 \pm 51$  ms;  $p<0,001$ ) und in der LF ( $1008 \pm 507$  ms<sup>2</sup> versus  $1303 \pm 709$  ms<sup>2</sup>;  $p=0,024$ ) festgestellt werden, was sich jedoch bei diesen stark altersabhängigen Parametern durch den unterschiedlichen Altersdurchschnitt der Gruppen von 2,6 Jahren erklären lässt ( $6,3 \pm 3,6$  Jahre versus  $8,9 \pm 4,4$  Jahre;  $p=0,001$ ).

Werden die Kinder in zwei Altersgruppen aufgeteilt, eine präpubertäre Gruppe mit Kindern unter 9 Jahren und eine peripubertäre Gruppe mit Kindern ab 9 Jahren, entstehen vergleichbare Gruppen mit sehr ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung. Bei diesen Gruppen kann folgendes festgestellt werden:

Kinder unter 9 Jahren ( $n=22$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 4,5 \pm 1,6$  Jahren versus  $n=57$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 4,9 \pm 4,5$  Jahre,  $p=0,37$ ) zeigen keine Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität. Der globale Herzfrequenzvariabilitätsparameter SDNN liegt im Normbereich ( $113 \pm 29$  ms versus  $115 \pm 30$  ms;  $p=0,78$ ). Die v.a. vom parasympathischen Nervensystem modulierten Parameter pNN50 ( $20 \pm 8$  % versus  $16 \pm 11$  %;  $p=0,19$ ) und RMSSD ( $44 \pm 14$  ms versus  $37 \pm 15$  ms;  $p=0,07$ ) sind ebenfalls nicht signifikant verändert. Die mittlere Herzfrequenz ( $101 \pm 11$  /min versus  $101 \pm 13$  /min;  $p=0,86$ ) sowie die Herzfrequenz am Tag ( $113 \pm 11$  /min versus  $110 \pm 20$  /min;  $p=0,55$ ) und bei Nacht ( $86 \pm 9$  /min versus  $86 \pm 18$  /min;  $p=0,99$ ) unterscheiden sich von der Kontrollgruppe überhaupt nicht (siehe Tabelle 3.1).

Ähnliche Ergebnisse zeigen die kleinwüchsigen Kinder unter einer Wachstumshormontherapie. Trotz deutlich erhöhtem Altersdurchschnitt von fast zwei Jahren zur Kontrollgruppe ist ausschließlich der Frequenzparameter Low frequency (LF) signifikant erhöht ( $1318 \pm 681 \text{ ms}^2$  versus  $881 \pm 556 \text{ ms}^2$ ;  $p=0,03$ ).

<b>Kinder zwischen 1 - 9 Jahren</b>					
	<b>Kontroll- gruppe</b> N=57 ♀:32/♂:25	<b>Kleinwüchsige Kinder</b> N=22 ♀: 9/♂:13		<b>Kleinwüchsige unter WH-Therapie</b> N=11 ♀:4/♂:7	
<b>Parameter</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>P- Wert</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>P- Wert</b>
<b>Alter</b>	4,9 ± 4,5	4,5 ± 1,6	0,37	6,8 ± 1,6	<b>0,004</b>
<b>Größenperzentile</b>	47 ± 25	1,1 ± 1,0	<b>0,000</b>	4,3 ± 5,0	<b>0,000</b>
<b>Gewichtspersentile</b>	44 ± 22	3,0 ± 5,6	<b>0,000</b>	9 ± 11	<b>0,000</b>
<b>BMI-Perzentile</b>	43 ± 24	26 ± 21	<b>0,005</b>	31 ± 25	0,15
<b>Herzfrequenz [/min]</b>	101 ± 13	101 ± 11	0,86	94 ± 10	0,12
<b>Herzfrequenz Tag</b>	110 ± 20	113 ± 11	0,55	107 ± 9	0,54
<b>Herzfrequenz Nacht</b>	86 ± 18	86 ± 9	0,99	80 ± 10	0,34
<b>SDNN [ms]</b>	115 ± 30	113 ± 29	0,78	132 ± 36	0,11
<b>RMSSD [ms]</b>	37 ± 15	44 ± 14	0,07	47 ± 20	0,06
<b>pNN50 [%]</b>	16 ± 11	20 ± 8	0,19	22 ± 11	0,15
<b>Total Power [ms<sup>2</sup>]</b>	3192 ± 1786	3846 ± 1883	0,21	5133 ± 2841	0,062
<b>VLF [ms<sup>2</sup>]</b>	1637 ± 973	2095 ± 1252	0,12	3073 ± 2310	0,083
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	881 ± 556	1037 ± 551	0,32	1318 ± 681	<b>0,030</b>
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	578 ± 314	607 ± 265	0,74	645 ± 255	0,53
<b>HF/LF</b>	0,70 ± 0,23	0,65 ± 0,25	0,50	0,56 ± 0,28	0,11

**Tab. 3.1** Mittelwerte ± Standardabweichung der verschiedenen untersuchten Parameter im Vergleich zwischen den präpubertären kleinwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie unter 9 Jahren und der gesunden Kontrollgruppe und deren p-Werte der t-Tests.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse bei den kleinwüchsigen Kindern ohne Therapie über 9 Jahren ( $n=8$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 11,2 \pm 3,1$  Jahre versus  $n=64$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 12,5 \pm 1,8$  Jahre,  $p=0,28$ ). Die SDNN zeigt bei diesen Patienten signifikant verminderte Werte im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $133 \pm 24$  ms versus  $180 \pm 45$  ms,  $p=0,006$ ).

Zusätzlich zeigen die vagalen HRV-Parameter pNN50 ( $16 \pm 11$  % versus  $27 \pm 10$  %;  $p=0,017$ ) und RMSSD ( $36 \pm 15$  ms versus  $54 \pm 17$  ms,  $p=0,026$ ) signifikant erniedrigte Werte. Es konnten signifikante Unterschiede auch in den HRV-Parametern TP, VLF, LF und HF/LF gemessen werden (siehe Tabelle 3.2).

Ebenfalls sind die mittlere Herzfrequenz ( $94 \pm 5$  /min versus  $81 \pm 8$  /min,  $p<0,001$ ), die Herzfrequenz am Tag ( $105 \pm 8$  /min versus  $90 \pm 14$  /min,  $p=0,006$ ) und die nächtliche Herzfrequenz ( $79 \pm 7$  /min versus  $67 \pm 8$  /min,  $p<0,001$ ) im 24h-Langzeit-EKG bei den kleinwüchsigen Kindern über 9 Jahren deutlich erhöht.

Auch Kinder unter einer Wachstumshormontherapie zeigen diese Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität. Bei den peripubertären Kindern über 9 Jahren ( $n=19$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 13,1 \pm 2,4$  Jahre versus  $n=64$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 12,5 \pm 1,8$  Jahre,  $p=0,25$ ) sieht man deutlich erniedrigte SDNN-Werte im Vergleich zum Kontrollkollektiv ( $141 \pm 26$  ms versus  $180 \pm 45$  ms;  $p<0,001$ ). Sie unterscheiden sich somit auch nicht wesentlich von den SDNN-Werten der kleinwüchsigen Kinder ohne Wachstumshormontherapie (SDNN:  $133 \pm 24$  ms). Außerdem konnte auch hier eine verminderte Vagusaktivität an den Zeitparametern pNN50 ( $20 \pm 10$  % versus  $27 \pm 10$  %;  $p=0,005$ ), RMSSD ( $41 \pm 15$  ms versus  $54 \pm 17$  ms;  $p=0,004$ ) und zusätzlich an dem vagalen Frequenzparameter High frequency power ( $662 \pm 245$  ms<sup>2</sup> versus  $868 \pm 331$  ms<sup>2</sup>;  $p=0,014$ ) gemessen werden. In Tabelle 3.2 ist zu sehen, dass v.a. die nächtliche Vagusaktivität dabei stark erniedrigt ist.

Zudem sind die Frequenzparameter Total power und VLF signifikant erniedrigt.

Auch die mittlere Herzfrequenz ( $86 \pm 9$  /min versus  $81 \pm 8$  /min;  $p=0,018$ ) und die Herzfrequenz in der Nacht ( $74 \pm 10$  /min versus  $67 \pm 8$  /min;  $p=0,002$ ) ist in dieser Gruppe erhöht. Die Herzfrequenz am Tag ist bei beiden Gruppen ähnlich hoch ( $94 \pm 10$  /min versus  $90 \pm 14$  /min;  $p=0,23$ ).

Kinder zwischen 9 - 17 Jahren					
	<b>Kontroll- gruppe</b> N=64 ♀:28/♂:36	<b>Kleinwüchsige Kinder</b> N=8 ♀:6/♂:2		<b>Kleinwüchsige unter WH-Therapie</b> N=19 ♀:10/♂:9	
<b>Parameter</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Alter</b>	12,5 ± 1,8	11,2 ± 3,1	0,28	13,1 ± 2,4	0,25
<b>Größenperzentile</b>	49 ± 28	1,6 ± 0,9	<b>0,000</b>	7,7 ± 7,4	<b>0,000</b>
<b>Gewichtspersentile</b>	42 ± 26	17 ± 21	<b>0,009</b>	14 ± 12	<b>0,000</b>
<b>BMI-Perzentile</b>	40 ± 26	51 ± 25	0,25	34 ± 25	0,57
<b>Herzfrequenz [/min]</b>	81 ± 8	94 ± 5	<b>0,000</b>	86 ± 9	<b>0,018</b>
<b>Herzfrequenz Tag</b>	90 ± 14	105 ± 8	<b>0,006</b>	94 ± 10	0,23
<b>Herzfrequenz Nacht</b>	67 ± 8	79 ± 7	<b>0,000</b>	74 ± 10	<b>0,002</b>
<b>SDNN [ms]</b>	180 ± 45	133 ± 24	<b>0,006</b>	141 ± 26	<b>0,000</b>
<b>RMSSD [ms]</b>	54 ± 17	36 ± 15	<b>0,026</b>	41 ± 15	<b>0,004</b>
<b>- RMSSD Tag [ms]</b>	40 ± 15	30 ± 8	0,062	34 ± 12	0,089
<b>- RMSSD Nacht [ms]</b>	72 ± 24	53 ± 27	0,06	52 ± 22	<b>0,002</b>
<b>pNN50 [%]</b>	27 ± 10	16 ± 11	<b>0,017</b>	20 ± 10	<b>0,005</b>
<b>- pNN50 Tag [%]</b>	18 ± 10	11 ± 5	<b>0,05</b>	14 ± 8	0,087
<b>- pNN50 Nacht [%]</b>	40 ± 15	28 ± 20	<b>0,05</b>	28 ± 19	<b>0,001</b>
<b>Total Power [ms<sup>2</sup>]</b>	6529 ± 3052	3448 ± 1213	<b>0,017</b>	4824 ± 2040	<b>0,025</b>
<b>VLF [ms<sup>2</sup>]</b>	3909 ± 2500	1803 ± 564	<b>0,045</b>	2700 ± 1217	<b>0,046</b>
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	1679 ± 614	930 ± 401	<b>0,005</b>	1384 ± 723	0,081
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	868 ± 331	627 ± 312	0,091	662 ± 245	<b>0,014</b>
<b>- HF Tag [ms<sup>2</sup>]</b>	584 ± 272	399 ± 218	0,087	503 ± 245	0,25
<b>- HF Nacht [ms<sup>2</sup>]</b>	1268 ± 549	1053 ± 637	0,34	886 ± 308	<b>0,000</b>
<b>HF/LF</b>	0,53 ± 0,17	0,69 ± 0,24	<b>0,040</b>	0,52 ± 0,15	0,76

**Tab. 3.2** Mittelwerte ± Standardabweichungen der verschiedenen untersuchten Parameter im Vergleich zwischen den kleinwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie ab 9 Jahren und der gesunden Kontrollgruppe und deren p-Werte der t-Tests.

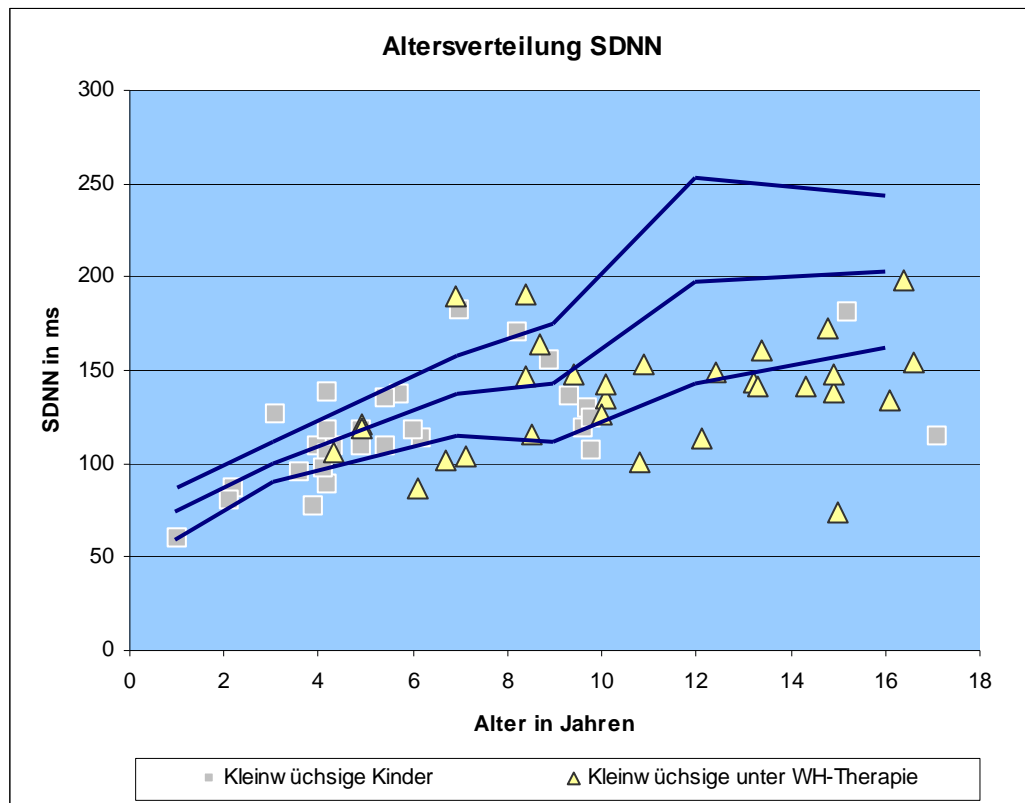
Tabelle 3.3 und Abbildung 3.1 zeigen den globalen HRV-Parameter SDNN altersabhängig im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den kleinwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie. Die globale Herzfrequenzvariabilität ist bei den Kindern über 9 Jahren deutlich erniedrigt. Eine Therapie mit Wachstumshormonen ändert nichts an der Herzfrequenzvariabilität. Dabei liegt die SDNN bei den über 9 Jahre alten Kindern unter WH-Therapie in beiden Untergruppen, den GHD-Kindern ( $136 \pm 25$  ms) und den SGA-Kindern ( $158 \pm 28$  ms), deutlich unter dem Wert der Kontrollgruppe ( $180 \pm 45$  ms).

Globale Herzfrequenzvariabilität - SDNN im Vergleich zwischen den verschiedenen Altersstufen						
	Gesunde Kontrollgruppe		Kleinwüchsige Kinder		Kleinwüchsige unter WH-Therapie	
Alter [J.]	Alter [Jahre]	SDNN [ms]	Alter [Jahre]	SDNN [ms]	Alter [Jahre]	SDNN [ms]
<b>1-16</b>	$8,9 \pm 4,4$	$149 \pm 51$	$6,3 \pm 3,6$	<b><math>118 \pm 29^{***}</math></b>	$10,8 \pm 3,7$	$137 \pm 30$
<b>1-9</b>	$4,9 \pm 4,5$	$115 \pm 30$	$4,5 \pm 1,6$	$113 \pm 29$	$6,8 \pm 1,6$	$132 \pm 36$
<b>9-17</b>	$12,5 \pm 1,8$	$180 \pm 45$	$11,2 \pm 3,1$	<b><math>133 \pm 24^{**}</math></b>	$13,1 \pm 2,4$	<b><math>141 \pm 26^{***}</math></b>

**Tab. 3.3** Globale Herzfrequenzvariabilität, gemessen an dem Parameter SDNN, im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen und Altersstufen. Auffallend ist die signifikant erniedrigte SDNN bei den Kindern ab 9 Jahren. Die stark erniedrigte SDNN aller kleinwüchsigen Kinder ohne Therapie, im Vergleich zur Kontrollgruppe, kann durch den Altersunterschied von 2,6 Jahren erklärt werden. Die mit \* markierten Werte unterscheiden sich signifikant von den Werten der Kontrollgruppe.

(\*  $p$ -Wert  $< 0,05$ ; \*\*  $p$ -Wert  $< 0,01$ ; \*\*\*  $p$ -Wert  $< 0,001$ )





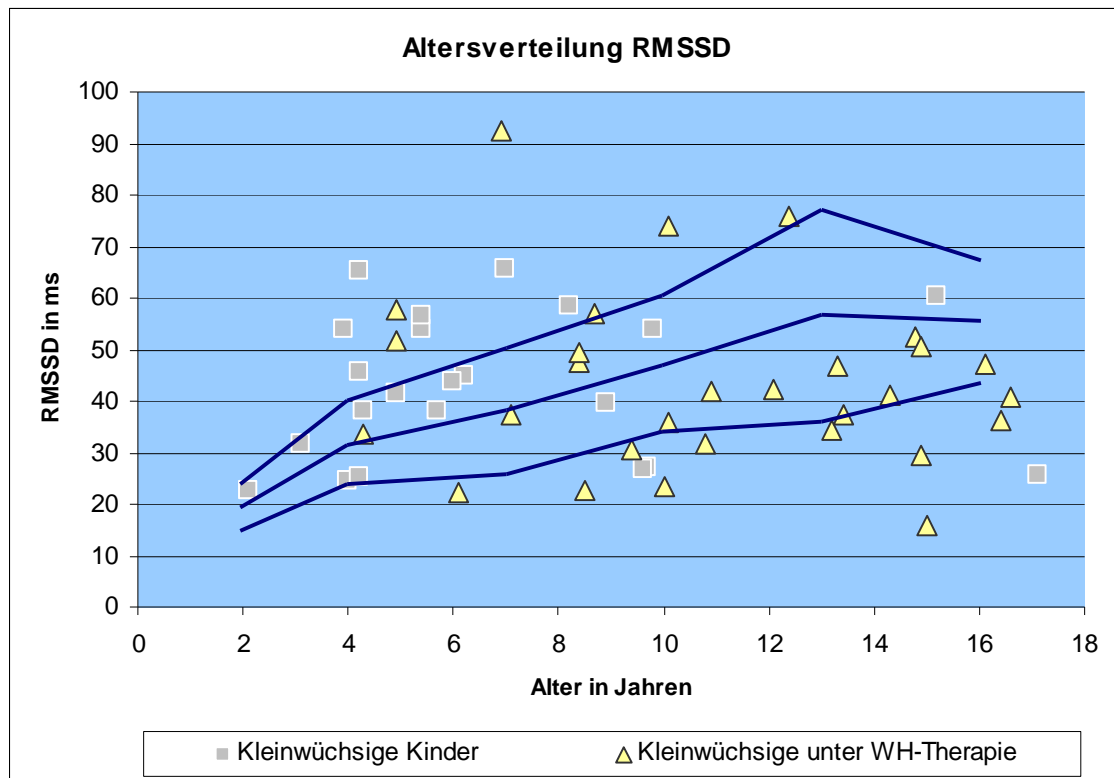
**Abb. 3.1** Die globale Herzfrequenzvariabilität, gemessen an dem Parameter SDNN, bei kleinwüchsigen Kindern mit und ohne Wachstumshormontherapie. Die blauen Kurven geben im Vergleich die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der normwüchsigen Kontrollgruppe an. Bis zu einem Alter von ca. 9 Jahren kann kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Während ab einem Alter von 9 Jahren die SDNN der Kontrollgruppe weiter ansteigt, kommt es bei den kleinwüchsigen Kindern, auch mit WH-Therapie, zu keinem weiteren adäquaten Anstieg der Herzfrequenzvariabilität.

Tabelle 3.4 und Abbildung 3.2 zeigen den vagal modulierten HRV-Parameter RMSSD in den verschiedenen Altersstufen. Dieser ist bei den Kleinwüchsigen deutlich erniedrigt. Auch hier scheint eine Therapie mit Wachstumshormonen keinen Einfluss auf das parasympathische Nervensystem zu haben.

RMSSD im Vergleich zwischen den verschiedenen Altersstufen						
	Gesunde Kontrollgruppe		Kleinwüchsige Kinder		Kleinwüchsige unter WH-Therapie	
Alter [Jahre]	Alter [Jahre]	RMSSD [ms]	Alter [Jahre]	RMSSD [ms]	Alter [Jahre]	RMSSD [ms]
<b>1-16</b>	8,9 ± 4,4	46 ± 18	6,3 ± 3,6	42 ± 14	10,8 ± 3,7	43 ± 17
<b>1-9</b>	4,9 ± 4,5	37 ± 15	4,5 ± 1,6	44 ± 14	6,8 ± 1,6	47 ± 20
<b>9-16</b>	12,5 ± 1,8	54 ± 17	11,2 ± 3,1	<b>36 ± 15*</b>	13,1 ± 2,4	<b>41 ± 15**</b>

**Tab. 3.4** Der HRV-Parameter RMSSD ist bei den kleinwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie ab einem Alter von 9 Jahren signifikant erniedrigt. Dieser Parameter wird v.a. vagal moduliert und spiegelt die Aktivität des parasympathischen Nervensystems wieder. Die mit \* markierten Werte unterscheiden sich signifikant von den Werten der Kontrollgruppe.

(\*  $p$ -Wert < 0,05; \*\*  $p$ -Wert < 0,01; \*\*\*  $p$ -Wert < 0,001)



**Abb. 3.2** Die Aktivität des parasympathischen Nervensystems, gemessen an dem Parameter RMSSD, bei kleinwüchsigen Kindern mit und ohne Wachstumshormontherapie. Die blauen Kurven geben im Vergleich die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der normwüchsigen Kontrollgruppe an. Wie bei der SDNN kann ab einem Alter von ca. 9 Jahren eine, im Vergleich zur Kontrollgruppe, erniedrigte Herzfrequenzvariabilität bei den Kleinwüchsigen gemessen werden. Auch hier scheint eine WH-Therapie nicht auf die HRV Einfluss zu nehmen.

Werden nun die einzelnen Untergruppen der Kinder mit und ohne Wachstumshormontherapie mit der Kontrollgruppe verglichen, sieht man, dass in allen Gruppen signifikante, oder an der Signifikanzgrenze liegende, verminderte Werte für die globale Herzfrequenzvariabilität (SDNN) und den vagal modulierten HRV-Parametern pNN50, RMSSD und High frequency power (HF) zu finden sind. Die mittlere Herzfrequenz ist in allen Gruppen deutlich erhöht (Tabelle 3.5).

<b>Kinder zwischen 9 - 16 Jahren</b>					
<b>Parameter</b>	<b>Kontroll-Gruppe n = 64</b>	<b>KEV ohne WHT n = 3</b>	<b>SGA ohne WHT n = 4</b>	<b>GHD mit WHT n = 15</b>	<b>SGA mit WHT n = 4</b>
<b>Alter [J.]</b>	12,5 ± 1,8	9,5 ± 0,2***	12,8 ± 4,0	12,8 ± 2,2	14,1 ± 3,1
<b>SDNN [ms]</b>	180 ± 45	128 ± 9*	144 ± 30	136 ± 25***	158 ± 28
<b>Herzf. [/min]</b>	81 ± 8	98 ± 4**	93 ± 2**	86 ± 9*	86 ± 8
<b>HF-Power [ms<sup>2</sup>]</b>	868 ± 331	393 ± 68*	685 ± 372	680 ± 261*	593 ± 189
<b>pNN50 [%]</b>	27 ± 10	8 ± 1*	21 ± 12	20 ± 11*	17 ± 2***
<b>RMSSD [ms]</b>	54 ± 17	27 ± 0,4***	42 ± 17	43 ± 17*	37 ± 3***

**Tab. 3.5** Überblick über die wichtigsten HRV-Parameter in den einzelnen Untergruppen der kleinwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie und der Kontrollgruppe. V.a. die vagal modulierten HRV-Parameter, die globale Herzfrequenzvariabilität (SDNN) und die Herzfrequenz sind in allen Gruppen zur Kontrollgruppe verändert. Die mit \* markierten Werte unterscheiden sich signifikant von den Werten der Kontrollgruppe.

(\* p-Wert < 0,05; \*\* p-Wert < 0,01; \*\*\* p-Wert < 0,001)

#### 3.1.1 Keine Korrelation zwischen Schwere des Kleinwuchses und HRV

Bei den kleinwüchsigen Kindern konnte ab einem Alter von 9 Jahren und unabhängig von einer WH-Therapie eine signifikant erniedrigte Gesamtvariabilität (SDNN) sowie erniedrigte vagale HRV-Parameter gemessen werden.

Die Frage stellte sich, ob die Schwere des Kleinwuchses mit der Stärke der HRV-Veränderungen korreliert ist. Dazu wurden bei unseren kleinwüchsigen Patienten zwischen 9 und 17 Jahren ohne Therapie die Größenperzentilen und die dazugehörigen Standardabweichungen (SDS) bestimmt und über eine Korrelationsanalyse mit den HRV-Parametern verglichen.

Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Größenperzentile, bzw. der Standardabweichung (SDS), und allen HRV-Parametern gemessen werden. Hier lag der Korrelationskoeffizient für die SDNN bei  $r_{\text{Größenperz.}}=0,49$  und  $r_{\text{SDS}}=0,4$ . Für die vagalen HRV-Parameter wurden ähnliche Werte gefunden (pNN50:  $r_{\text{Größenperz.}} = 0,20$  und  $r_{\text{SDS}} = 0,27$ ; RMSSD:  $r_{\text{Größenperz.}} = 0,35$  und  $r_{\text{SDS}} = 0,49$ ). Auch zwischen der Perzentile, bzw. der SDS, und der Herzfrequenz konnte kein linearer Zusammenhang erkannt werden. Somit ist davon auszugehen, dass der Schweregrad der HRV-Veränderungen nicht von der Schwere des Kleinwuchses linear abhängig ist.

Im Resümee zeigen präpubertäre kleinwüchsige Kinder unter 9 Jahren eine normale Herzfrequenzvariabilität. Ab einem Alter von ca. 9 Jahren lassen sich jedoch signifikante Veränderungen feststellen. Diese Kinder zeigen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte Gesamtvariabilität, gemessen an der SDNN, sowie eine signifikant erniedrigte Vagusaktivität, gemessen an den HRV-Parametern pNN50 und RMSSD. Zusätzlich sind die mittlere Herzfrequenz sowie die Herzfrequenz am Tag und in der Nacht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Es kann davon ausgegangen werden, dass die therapeutische Gabe von Wachstumshormonen bei den Kindern mit einer GHD und SGA-Kindern keinen Einfluss auf das autonome Nervensystem ausübt. Wie bei den Kindern ohne Therapie zeigen auch die WH-Therapiepatienten ab einem Alter von ca. 9 Jahren eine deutlich verminderte globale Herzfrequenzvariabilität und eine verminderte Vagusaktivität. Zusätzlich zu den parasympathischen Zeitparametern pNN50 und RMSSD konnte auch in dem vagal modulierten Frequenzparameter High frequency power (HF) eine nächtlich dominierte Verminderung im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden. Die mittlere und nächtliche Herzfrequenz ist, wie schon bei den Kleinwüchsigen ohne Therapie, signifikant erhöht. Nur die Herzfrequenz am Tag unterscheidet sich kaum von der Kontrollgruppe. Ein linearer Zusammenhang zwischen der Schwere der HRV-Veränderungen und der Schwere des Kleinwuchses konnte nicht festgestellt werden.

### 3.2 Clonidintest und dessen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität

Während des Clonidintests zur Ursachenabklärung des Kleinwuchses wurden bei 56 Kindern 24h-Langzeit-EKG geschrieben und daraus HRV-Analysen durchgeführt, um den Effekt des zentralen  $\alpha_2$ -Adrenoagonisten auf das autonome Nervensystem zu messen.

Die Daten wurden für jede Gruppe jeweils mit einer in Alter, Geschlecht und Anzahl gematchten Kontrollgruppe mittels t-Test verglichen, welche zuvor kein Clonidin erhalten hatte.

Tabelle 3.6 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parameter in den verschiedenen Gruppen, welche in die statistische Auswertung eingegangen sind.

Clonidintest				
Parameter	Kontrollgruppe	KEV	GHD	SGA
Anzahl an Kindern	121	36	14	6
Alter [Jahr]	8,9 ± 4,4	6,9 ± 2,7	7,8 ± 3,3	5,0 ± 1,1
♀/♂	60/61	18/18	6/8	1/5
Größenperzentile	48 ± 27	3,1 ± 5,4***	3,5 ± 4,4***	2,8 ± 4,6***
Gewichtspersentile	43 ± 24	19 ± 7***	11 ± 16**	1,8 ± 2,1**
BMI-Perzentile	41 ± 25	15 ± 1	16 ± 2	25 ± 26
Herzfrequenz [/min]	90 ± 15	85 ± 11***	85 ± 11	83 ± 8*
Herzfrequenz Tag	100 ± 18	91 ± 12 ***	94 ± 11	92 ± 8 *
Herzfrequ. Nacht	77 ± 15	78 ± 10	76 ± 8	74 ± 8
SDNN [ms]	149 ± 51	112 ± 27**	117 ± 33*	142 ± 40
RMSSD [ms]	46 ± 18	51 ± 19*	50 ± 17	77 ± 15**
RMSSD Tag	34 ± 15	41 ± 16**	37 ± 16	53 ± 14**
RMSSD Nacht	61 ± 26	65 ± 24	70 ± 24	108 ± 24**

<b>pNN50 [%]</b>	22 ± 12	27 ± 12*	26 ± 11	35 ± 5*
<b>pNN50 Tag</b>	14 ± 10	21 ± 12***	17 ± 11	26 ± 9**
<b>pNN50 Nacht</b>	33 ± 17	36 ± 13	39 ± 13	48 ± 8
<b>Total Power [ms<sup>2</sup>]</b>	4957 ± 3029	3992 ± 2082	4000 ± 1873	7298 ± 2580**
<b>Total Power Tag</b>	3889 ± 2747	3048 ± 1629	3286 ± 1863	4720 ± 1971*
<b>Total Power Nacht</b>	6287 ± 3843	5289 ± 3118	5111 ± 2391	10740 ± 3264**
<b>VLF [ms<sup>2</sup>]</b>	2839 ± 2222	1960 ± 1327	2026 ± 1085	4831 ± 2678*
<b>VLF Tag</b>	2256 ± 2016	1412 ± 743	1666 ± 947	2710 ± 1601
<b>VLF Nacht</b>	3534 ± 2844	2699 ± 2412	2581 ± 1595	7553 ± 3833*
<b>LFn</b>	60 ± 8	52 ± 10*	55 ± 10	65 ± 12
<b>LFn Tag</b>	65 ± 9	53 ± 9***	59 ± 11	61 ± 12
<b>LFn Nacht</b>	56 ± 10,6	51 ± 14	53 ± 12	71 ± 13
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	731 ± 350	817 ± 334	759 ± 295	747 ± 376
<b>HF Tag</b>	456 ± 271	636 ± 371**	553 ± 331	633 ± 268*
<b>HF Nacht</b>	1100 ± 556	1082 ± 451	1079 ± 483	945 ± 671
<b>HF/LF</b>	0,61 ± 0,22	0,85 ± 0,36*	0,78 ± 0,32	0,51 ± 0,33
<b>HF/LF Tag</b>	0,45 ± 0,18	0,77 ± 0,34***	0,65 ± 0,32	0,59 ± 0,40
<b>HF/LF Nacht</b>	0,79 ± 0,38	0,99 ± 0,55	0,95 ± 0,66	0,42 ± 0,30*

**Tab. 3.6** Übersicht über die untersuchten Gruppen. Zum Vergleich sind die Mittelwerte der 121 Kinder der Kontrollgruppe aus der vorherigen Untersuchung mit angegeben. Für die statistische Auswertung wurde für jede Gruppe eine nach Alter, Geschlecht und Anzahl gemachte Kontrollgruppe erstellt und die Mittelwerte mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Die mit \* markierten Werte unterscheiden sich signifikant von den Werten der gemachten Kontrollgruppe.

(\* *p*-Wert < 0,05; \*\* *p*-Wert < 0,01; \*\*\* *p*-Wert < 0,001)



#### 3.2.1 Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung im Clonidintest

Bei den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung ( $n=36$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 6,9 \pm 2,7$  Jahre versus  $n=36$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 6,9 \pm 2,8$  Jahre;  $p=0,99$ ) zeigen die Durchschnittswerte der HRV-Parameter im Clonidintest signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Nach der Gabe des Clonidins um etwa 9:00 Uhr unterschieden sich insbesondere die HRV-Tageswerte bei vergleichbaren Werten in der Nacht. Dies deckt sich mit der Halbwertszeit von Clonidin von ca. 8 Stunden.

Verglichen mit der Gruppe der Kontrollpatienten sind bei den Kindern mit einer KEV v.a. die das parasympathische Nervensystem repräsentierenden Tagesparameter erhöht: HF(Tag), HF/LF(Tag), pNN50(Tag), RMSSD(Tag). Der v.a. vom Sympathikus beeinflusste Tagesparameter LFn(Tag) ist im Vergleich zur Kontrollgruppe hingegen signifikant erniedrigt. Dies war nach der Gabe des zentralen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten nicht anders zu erwarten.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.7 zusammengefasst.

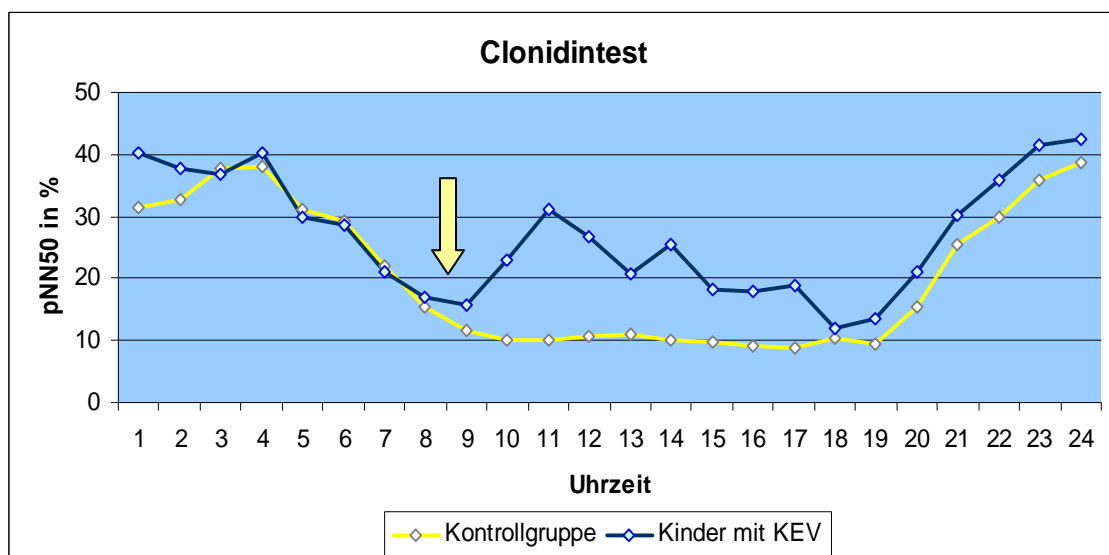
<b>Clonidintest - Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung</b>						
<b>Parameter</b>	<b>Tageswerte</b>			<b>Nachtwerte</b>		
	<b>Kontrolle MW ± SD</b>	<b>KEV MW ± SD</b>	<b>p- Wert</b>	<b>Kontrolle MW ± SD</b>	<b>KEV MW ± SD</b>	<b>p- Wert</b>
<b>RMSSD [ms]</b>	30 ± 10	41 ± 16	<b>0,001</b>	60 ± 22	65 ± 24	0,33
<b>pNN50 [%]</b>	11 ± 7	21 ± 12	<b>&lt;0,001</b>	33 ± 16	36 ± 13	0,30
<b>TP [ms<sup>2</sup>]</b>	2755 ± 1213	3049 ± 1629	0,39	5534 ± 2716	5289 ± 3118	0,72
<b>VLF [ms<sup>2</sup>]</b>	1482 ± 732	1412 ± 743	0,69	2937 ± 1826	2699 ± 2412	0,64
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	804 ± 382	894 ± 617	0,46	1421 ± 759	1412 ± 871	0,97
<b>LFn</b>	61 ± 8	52 ± 10	<b>&lt;0,001</b>	53 ± 10	51 ± 14	0,55
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	396 ± 228	636 ± 371	<b>0,02</b>	1096 ± 510	1082 ± 451	0,90
<b>HFn</b>	30 ± 7	38 ± 9	<b>&lt;0,001</b>	43 ± 9	44 ± 13	0,90
<b>HF/LF</b>	0,51 ± 0,19	0,77 ± 0,34	<b>&lt;0,001</b>	0,87 ± 0,33	0,99 ± 0,55	0,25

**Tab. 3.7** Die wichtigsten HRV-Parameter ± Standardabweichung von Kindern mit einer KEV nach Clonidingabe im Vergleich zu einer gematchten, gesunden Kontrollgruppe ohne Clonidingabe und Angabe des p-Wertes nach statistischer Analyse mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Insbesondere die vagal modulierten HRV-Parameter im Zeit- und Frequenzbereich sind nach Clonidingabe signifikant erhöht. Der vom sympathischen Nervensystem beeinflusste Frequenzparameter LFn ist signifikant erniedrigt. Die Herzfrequenzvariabilität in der Nacht unterscheidet sich nicht von der Kontrollgruppe.

Die zirkadiane Analyse der HRV-Parameter zeigt bei den Kindern mit einer KEV direkt nach der Gabe von 0,15 mg/m<sup>2</sup> Clonidin p.o. signifikante Unterschiede; vor allem die HRV-Parameter, welche die Parasympathikusaktivität repräsentieren. Verglichen mit den gesunden Kontrollpatienten zeigten diese Kinder nach der Clonidingabe (zwischen 8 und 10 Uhr) eine signifikante Erhöhung der pNN50-, RMSSD- und HF-Werte zwischen 10 und 17 Uhr. Der Quotient aus HF zu LF steigt hier signifikant an. Zusätzlich kann zwischen 10 und 15 Uhr ein signifikanter Anstieg der normierten HF (HFn) nachgewiesen werden. Tab. 3.8 und 3.9 zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der Vagusparameter pNN50 und RMSSD der Kontrollgruppe und der KEV-Gruppe im zeitlichen Verlauf zueinander sowie den p-Wert der t-Tests. Die zirkadianen Analysen in den Abbildungen 3.3 und 3.4 zeigen einen deutlichen Anstieg dieser Parameter nach Clonidingabe (Pfeil).

pNN50 in %					
Uhrzeit	Kontrollgruppe n = 36		KEV n = 36		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
8	15,3	15,9	16,9	14,5	0,66
9	11,6	12,7	15,6	16	0,25
10	10	10,6	23,1	17	<0,001
11	10,1	14	31,1	20,3	<0,001
12	10,7	14,2	26,9	19,8	<0,001
13	11,1	10,5	20,8	23	0,03
14	10,2	10,5	25,4	22,4	0,001
15	9,7	11,2	18,4	18,9	0,02
16	9,2	10,3	18,1	19,8	0,02
17	8,8	9,6	18,9	20,2	0,01
18	10,4	11,7	11,8	14,8	0,64
19	9,4	11,8	13,5	14,5	0,2
20	15,6	15,4	21,1	18,2	0,17

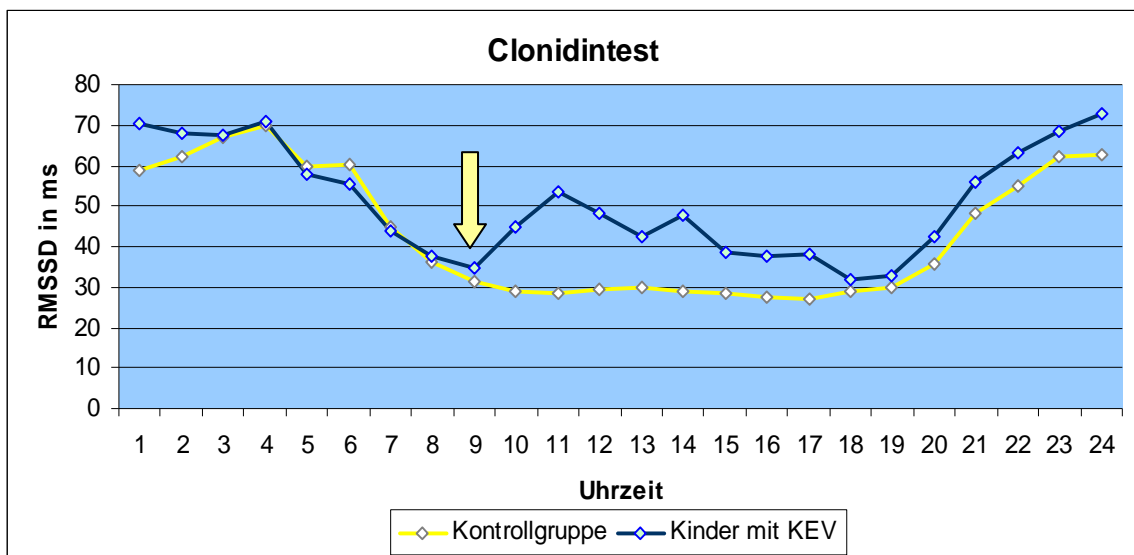
**Tab. 3.8** Stündliche Werte des HRV-Parameters pNN50 im Vergleich zwischen den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der Kontrollgruppe. Nach Clonidingabe um ca. 9 Uhr kommt es zu einem signifikanten Anstieg des pNN50-Wertes. Dieser Clonidineffekt hält für ca. 8 Stunden an und entspricht der Halbwertszeit des Clonidins.



**Abb. 3.3** Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs des vagalen HRV-Parameters pNN50. Dieser steigt bei den Kindern mit einer KEV nach Clonidingabe (gelber Pfeil) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Clonidin deutlich an.

RMSSD in ms					
	Kontrollgruppe n = 36		KEV n = 36		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	36,2	20,7	37,4	19,1	0,80
9	31,2	17,8	34,9	20,0	0,42
10	29,0	15,5	44,7	19,2	<0,001
11	28,5	18,3	53,3	23,5	<0,001
12	29,5	18,1	48,4	24,8	0,001
13	30,1	14,4	42,2	30,6	0,041
14	28,7	12,9	47,9	29,6	0,001
15	28,5	12,8	38,7	23,3	0,026
16	27,6	12,0	37,6	26,6	0,045
17	27,1	12,1	38,2	23,8	0,016
18	29,1	15,6	31,7	21,6	0,56
19	29,7	17,3	32,6	16,0	0,47
20	35,6	18,9	42,4	21,2	0,16

**Tab. 3.9** Stündliche Werte des HRV-Parameters RMSSD im Vergleich. Der RMSSD-Wert spiegelt, wie der pNN50-Wert, die Aktivität des parasympathischen Nervensystems wider. Auch hier ist ein deutlicher Anstieg nach Clonidingabe für etwa 8 Stunden messbar.

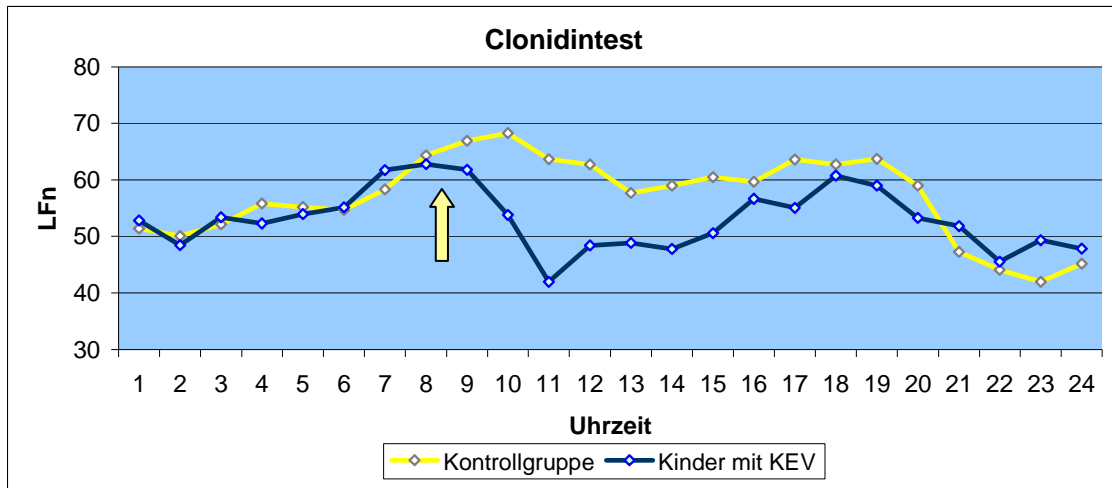


**Abb. 3.4** Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs des vagalen HRV-Parameters RMSSD. Dieser steigt bei den Kindern mit einer KEV nach Clonidingabe (gelber Pfeil) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Clonidin ebenfalls deutlich an.

Der vorwiegend vom sympathischen Nervensystem beeinflusste Parameter LFn zeigt hingegen nach Clonidingabe in der KEV-Gruppe ein Absinken zwischen 10 und 17 Uhr im Vergleich zur Kontrollgruppe. Tab. 3.10 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen von LFn der Kontrollgruppe und der KEV-Gruppe im zeitlichen Verlauf zueinander, sowie deren p-Werte des t-Tests. Die zirkadiane Analyse in Abb. 3.5 zeigt ein deutliches Absinken dieses HRV-Parameters nach Clonidingabe.

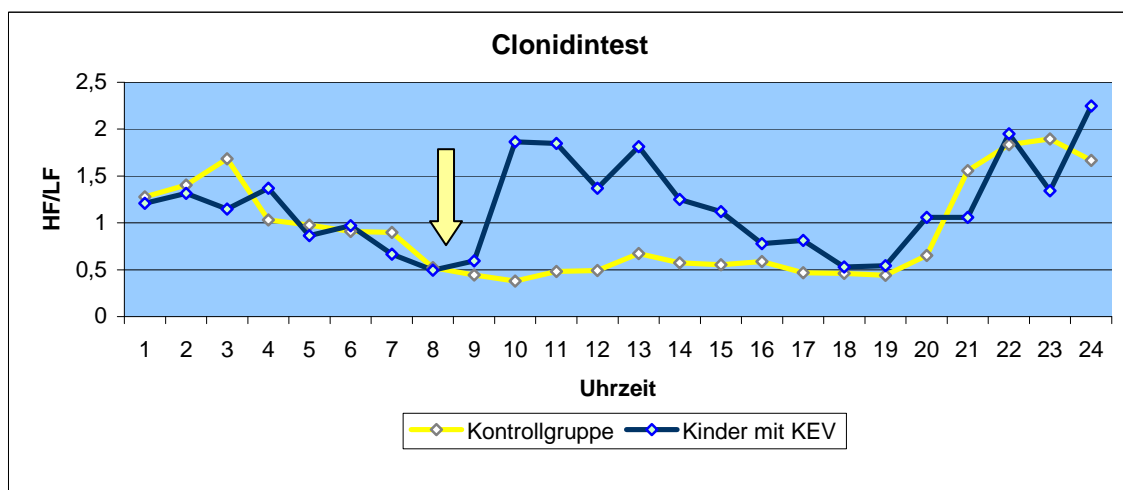
LFn					
	Kontrollgruppe n = 36		KEV n = 36		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	64,3	12,7	62,8	11,8	0,60
9	66,9	12,6	61,8	14,3	0,12
10	68,3	10,7	53,8	16,7	<b>&lt; 0,001</b>
11	63,7	11,7	42,0	18,9	<b>&lt; 0,001</b>
12	62,7	11,3	48,4	19,8	<b>0,001</b>
13	57,7	15,5	48,9	21,5	0,058
14	59,0	13,5	47,8	20,8	<b>0,009</b>
15	60,5	13,1	50,6	18,3	<b>0,011</b>
16	59,7	14,1	56,7	16,9	0,42
17	63,6	11,7	55,1	16,3	<b>0,013</b>
18	62,7	10,5	60,8	13,0	0,48
19	63,7	11,5	59,0	11,0	0,083
20	59,0	14,1	47,3	20,6	0,13

**Tab. 3.10** *Der vom sympathischen Nervensystem modulierte HRV-Frequenzparameter LFn fällt bei den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung nach Clonidingabe signifikant ab.*



**Abb. 3.5** Zeitlicher Verlauf des HRV-Parameters LFn im Clonidintest. Man sieht einen deutlichen Abfall dieses Parameters nach der Clonidingabe (gelber Pfeil) bei den Kindern mit einer KEV im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv ohne Clonidin.

Der Effekt des Clonidins auf das autonome Nervensystem wird besonders bei der zeitlichen Betrachtung des Quotienten zwischen der High frequency und der Low frequency in Abbildung 3.6 deutlich. Dieser verschiebt sich durch die Aktivierung des Parasympathikus und die Deaktivierung des Sympathikus in Richtung High frequency.



**Abb. 3.6** Zeitlicher Verlauf des HF/LF-Quotienten nach Clonidingabe (gelber Pfeil).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der gesunden Kontrollgruppe zeigen die HRV-Parameter TP, VLF, SD und TI.

Auch alle nächtlichen HRV-Parameter zwischen den Kindern mit KEV und der gesunden Kontrollgruppe unterscheiden sich statistisch nicht voneinander.

### 3.2.2 SGA-Kinder im Clonidintest

Bei den getesteten SGA-Kindern ( $n=6$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 5,0 \pm 1,1$  Jahre versus  $n=6$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 4,9 \pm 1,2$  Jahre;  $p=0,90$ ) konnte ein ähnlicher Effekt auf die Tagesparameter nach Clonidingabe beobachtet werden. Jedoch zeigt diese Gruppe signifikante Unterschiede auch in den Nachtwerten. Verglichen mit der Gruppe der Kontrollpatienten kam es bei den SGA-Kindern zur Erhöhung der Tagesparameter TP(Tag), LF(Tag), HF(Tag), NN(Tag), pNN50(Tag), RMSSD(Tag) und SD(Tag) und der Nachtparameter TP(Nacht), VLF(Nacht), HF/LF(Nacht), RMSSD(Nacht) und SD(Nacht). Überraschend ist jedoch, dass sich der vom sympathischen Nervensystem modulierte HRV-Frequenzparameter LFn bei den SGA-Kindern nach Clonidingabe tatsächlich nicht von den Werten der Kontrollgruppe unterscheidet (Tab. 3.11).

<b>Clonidintest – SGA-Kinder</b>						
Parameter	Tageswerte			Nachtwerte		
	Kontrolle MW $\pm$ SD	SGA MW $\pm$ SD	p- Wert	Kontrolle MW $\pm$ SD	SGA MW $\pm$ SD	p- Wert
<b>RMSSD [ms]</b>	28 $\pm$ 11	53 $\pm$ 14	<b>0,005</b>	56 $\pm$ 22	108 $\pm$ 24	<b>0,003</b>
<b>pNN50 [%]</b>	10 $\pm$ 9	26 $\pm$ 9	<b>0,009</b>	31 $\pm$ 19	48 $\pm$ 8	0,08
<b>TP [ms<sup>2</sup>]</b>	2385 $\pm$ 812	4720 $\pm$ 1971	<b>0,023</b>	4756 $\pm$ 2228	10740 $\pm$ 3264	<b>0,004</b>
<b>VLF [ms<sup>2</sup>]</b>	1378 $\pm$ 507	2710 $\pm$ 1601	0,08	2299 $\pm$ 1388	7553 $\pm$ 3833	<b>0,010</b>
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	586 $\pm$ 226	1232 $\pm$ 524	<b>0,020</b>	1332 $\pm$ 843	2165 $\pm$ 1075	0,17
<b>LFn</b>	60 $\pm$ 10	61 $\pm$ 12	0,87	51 $\pm$ 18	71 $\pm$ 13	0,051
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	307 $\pm$ 172	633 $\pm$ 268	<b>0,035</b>	1030 $\pm$ 624	945 $\pm$ 671	0,83
<b>HFn</b>	29 $\pm$ 8	32 $\pm$ 11	0,58	44 $\pm$ 16	27 $\pm$ 13	0,07
<b>HF/LF</b>	0,52 $\pm$ 0,26	0,59 $\pm$ 0,40	0,72	1,03 $\pm$ 0,57	0,42 $\pm$ 0,30	<b>0,044</b>

**Tab. 3.11** Übersicht über die wichtigsten HRV-Parameter  $\pm$  Standardabweichung von SGA-Kindern nach Clonidingabe im Vergleich zu einer gematchten, gesunden Kontrollgruppe ohne Clonidingabe und Angabe des p-Wertes nach statistischer Analyse mittels t-Test für unabhängige Stichproben.



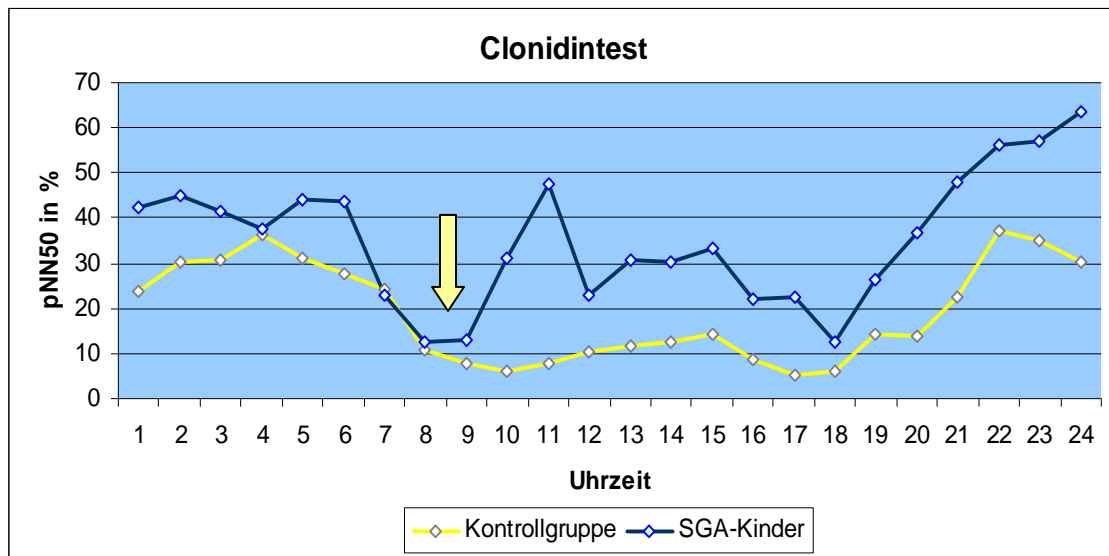
Bei der zirkadianen Analyse der HRV-Parameter fällt auf, dass nicht nur der Clonidineffekt auf die vagal modulierten Parameter tagsüber Einfluss hat. Auch eine erhöhte HRV nach dem Einschlafen der Kinder ab ca. 20 Uhr kann gemessen werden (Tabelle 3.12 und 3.13 sowie die Abbildungen 3.7 und 3.8).

pNN50 in %					
	Kontrollgruppe n = 6		SGA n = 6		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	10,7	11,8	12,5	8,5	0,787
9	7,8	9,0	13,0	13,1	0,441
10	6,1	4,3	31,1	13,3	<b>0,003</b>
11	7,6	9,5	47,7	27,7	<b>0,015</b>
12	10,6	15,7	23,0	25,2	0,365
13	11,6	13,5	30,9	24,8	0,126
14	12,7	12,0	30,3	20,5	0,100
15	14,2	22,7	33,4	22,1	0,192
16	8,7	14,9	22,0	18,3	0,226
17	5,3	5,7	22,3	12,5	<b>0,012</b>
18	5,9	9,7	12,5	8,6	0,239
19	14,4	17,4	26,3	19,4	0,289
20	13,7	17,2	36,7	13,6	<b>0,028</b>
21	22,5	17,9	47,9	12,8	<b>0,018</b>
22	37,2	28,0	56,1	17,4	0,194
23	34,9	14,6	56,8	18,0	<b>0,043</b>
24	30,3	23,7	63,6	26,8	<b>0,046</b>
1	23,8	23,0	42,1	14,8	0,133
2	30,3	24,9	44,9	10,5	0,226
3	30,8	19,4	41,6	23,6	0,406
4	36,1	28,5	37,8	22,3	0,910
5	31,1	24,2	44,1	14,6	0,284
6	27,8	19,0	43,7	17,2	0,159
7	24,2	19,3	23,0	18,8	0,931

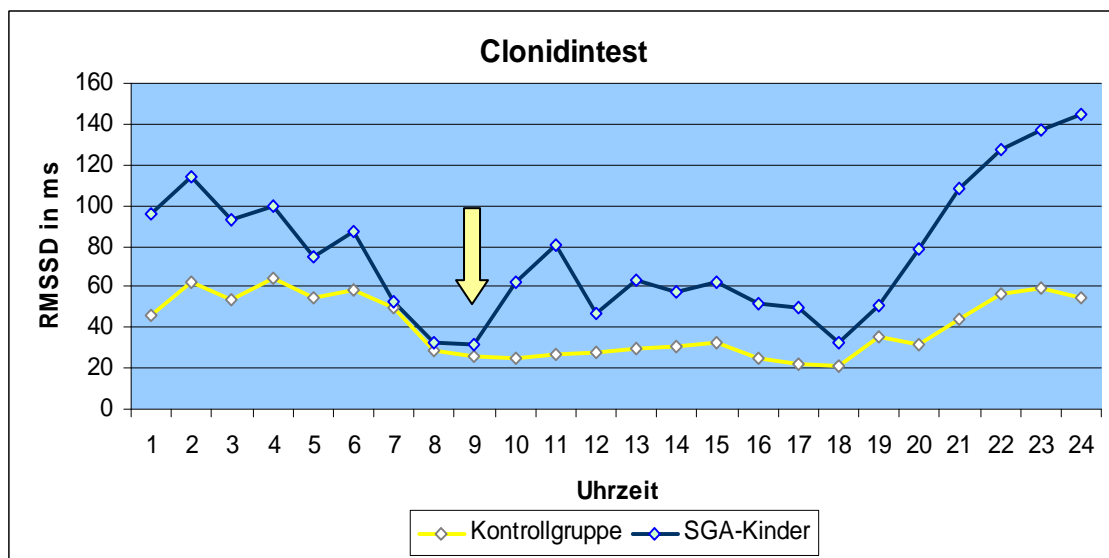
**Tab. 3.12** Wie bei den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung steigt bei den SGA-Kindern die Aktivität des parasympathischen Nervensystems nach Clonidingabe messbar an. Zudem sind die pNN50-Werte in der Nacht im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

RMSSD in ms					
	Kontrollgruppe n = 6		SGA n = 6		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	28,9	15,0	33,0	12,7	0,644
9	26,2	12,5	32,1	11,8	0,421
10	25,2	7,9	61,9	26,0	<b>0,015</b>
11	26,6	11,6	80,5	36,8	<b>0,012</b>
12	27,3	17,5	47,3	35,4	0,284
13	29,6	17,4	63,1	44,2	0,115
14	31,0	12,0	57,2	21,9	<b>0,028</b>
15	32,2	23,2	62,2	35,7	0,142
16	24,6	16,6	51,7	37,5	0,171
17	22,3	8,9	49,4	20,5	<b>0,014</b>
18	21,1	12,1	32,3	12,0	0,142
19	35,1	20,3	50,5	28,9	0,310
20	31,6	22,1	78,5	25,4	<b>0,007</b>
21	44,1	21,0	108,7	44,0	<b>0,009</b>
22	56,8	27,5	127,7	42,0	<b>0,006</b>
23	59,0	15,2	137,1	39,9	<b>0,001</b>
24	54,1	24,7	145,1	76,3	<b>0,019</b>
1	46,2	23,6	95,9	29,1	<b>0,009</b>
2	62,2	44,8	114,0	29,9	<b>0,040</b>
3	53,7	17,5	93,1	32,6	<b>0,026</b>
4	63,9	32,4	99,8	73,1	0,296
5	54,6	25,5	75,2	16,3	0,125
6	58,2	27,8	87,3	40,0	0,173
7	49,4	25,5	53,0	29,7	0,823

**Tab. 3.13** Der RMSSD-Wert ist bei den SGA-Kindern nach Clonidingabe und in der Nacht im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls signifikant erhöht.



**Abb. 3.7** Zeitlicher Verlauf des Vagusparameters pNN50. Verglichen werden 6 SGA-Kinder nach Clonidingabe mit einer gesunden Kontrollgruppe ohne Clonidingabe. Zusätzlich zu dem Clonidineffekt zeigen diese Kinder eine erhöhte Vagusaktivität auch in der Nacht. Der gelbe Pfeil markiert die Gabe von 0,15 mg/m<sup>2</sup> p.o. Clonidin.

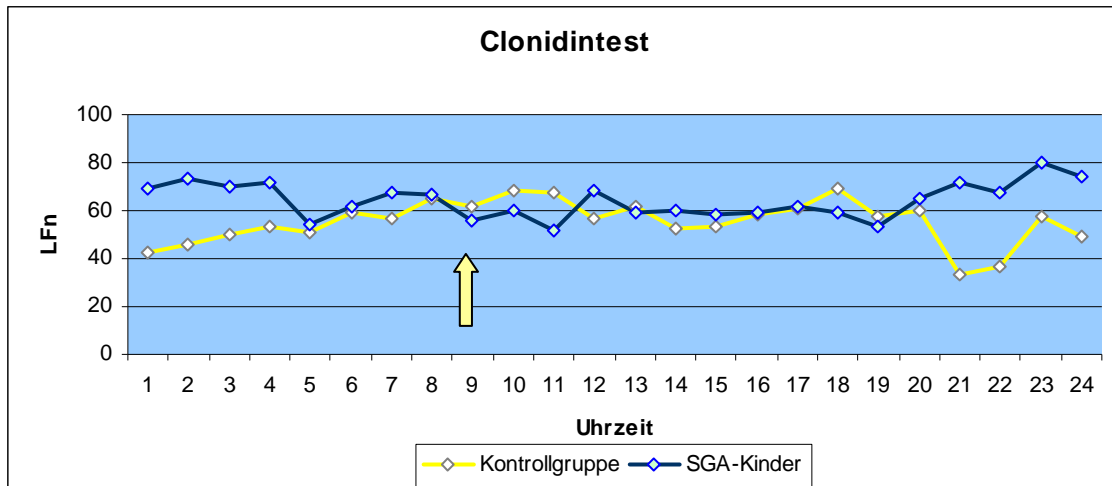


**Abb. 3.8** Zeitlicher Verlauf des Vagusparameters RMSSD.

Dass der vom sympathischen Nervensystem beeinflusste HRV-Parameter LFn bei den SGA-Kindern keine Absenkung in der zirkadianen Analyse nach Clonidingabe zeigt (Tabelle 3.14 und Abbildung 3.9), ist auffällig.

LFn					
	Kontrollgruppe n = 6		SGA n = 6		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	65,4	8,1	66,4	9,6	0,86
9	61,8	14,5	55,6	18,9	0,54
10	68,4	12,7	59,9	10,7	0,24
11	67,1	6,5	51,8	20,7	0,14
12	57,0	21,6	68,7	14,6	0,31
13	61,9	14,6	58,8	12,7	0,70
14	52,7	20,2	59,6	19,7	0,57
15	52,9	7,1	58,3	12,0	0,40
16	57,9	15,7	59,1	14,8	0,90
17	60,6	13,5	61,4	11,8	0,92
18	69,0	8,6	59,1	8,7	0,074
19	57,6	16,3	53,3	25,5	0,74
20	60,4	10,6	65,3	26,1	0,68
21	33,6	21,7	71,6	29,0	<b>0,028</b>
22	36,5	14,2	67,7	11,7	<b>0,002</b>
23	57,4	17,5	80,1	13,0	<b>0,029</b>
24	48,8	28,8	74,1	19,8	0,11
1	42,2	13,9	68,9	24,0	<b>0,046</b>
2	46,0	25,2	73,6	14,6	<b>0,043</b>
3	49,9	30,4	69,9	19,9	0,21
4	53,3	21,3	71,9	18,1	0,13
5	50,9	7,0	53,9	22,2	0,76
6	59,2	20,8	61,6	26,0	0,86
7	56,4	12,7	67,3	24,0	0,35

**Tab. 3.14** Der vom sympathischen Nervensystem modulierte HRV-Frequenzparameter LFn fällt bei den SGA-Kindern nach Clonidingabe nicht signifikant ab.



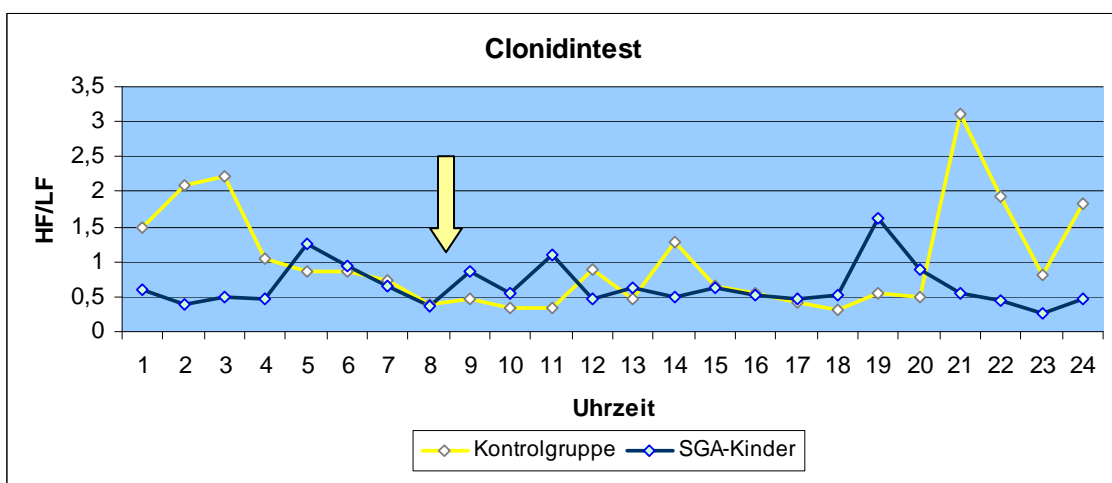
**Abb. 3.9** Bei den SGA-Kindern kommt es nach Clonidingabe (gelber Pfeil) nicht zu einem Absinken des vom Sympathikus modulierten Parameters LFn.

War bei den Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung nach Clonidingabe neben einem Anstieg der Parasympathikusaktivität noch eine deutliche Abnahme der Sympathikusaktivität zu messen, fehlt diese bei den SGA-Kindern.

Dies macht sich auch im Quotienten von High frequency zu Low frequency bemerkbar.

Wie in Abbildung 3.10 zu sehen ist dieses Verhältnis bei den SGA-Kindern im

Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verschoben (HF/LF (Tag):  $0,59 \pm 0,40$  versus  $0,52 \pm 0,26$ ;  $p=0,72$ ). Clonidin scheint bei den SGA-Kindern die Parasympathikusaktivität zu steigern, jedoch zeigt es keinen Effekt auf die Sympathikusaktivität.



**Abb. 3.10** Zeitlicher Verlauf des HF/LF-Quotienten bei SGA-Kindern nach Clonidingabe (gelber Pfeil).

### 3.2.3 Kinder mit Wachstumshormonmangel (GHD) im Clonidintest

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der HRV-Analyse bei den Kindern mit einem Wachstumshormonmangel (GHD) ( $n=14$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 7,8 \pm 3,3$  Jahre versus  $n=14$ ;  $MW_{\text{Alter}} = 8,0 \pm 3,2$ ;  $p=0,83$ ). Wie in Tab. 3.15 zu sehen ist, konnten hier im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in allen Tages- und Nachtparametern nach Clonidingabe gemessen werden.

<b>Clonidintest - Kinder mit Wachstumshormonmangel (GHD)</b>						
	<b>Tageswerte</b>			<b>Nachtwerte</b>		
<b>Parameter</b>	<b>Kontrolle MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>GHD MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>p- Wert</b>	<b>Kontrolle MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>GHD MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>p- Wert</b>
<b>RMSSD [ms]</b>	36 $\pm$ 13	37 $\pm$ 16	0,75	73 $\pm$ 28	70 $\pm$ 24	0,79
<b>pNN50 [%]</b>	16 $\pm$ 10	17 $\pm$ 11	0,81	40 $\pm$ 17	39 $\pm$ 13	0,87
<b>TP [ms<sup>2</sup>]</b>	3750 $\pm$ 1734	3286 $\pm$ 1863	0,51	8345 $\pm$ 5571	5111 $\pm$ 2391	0,07
<b>VLF [ms<sup>2</sup>]</b>	2105 $\pm$ 1110	1666 $\pm$ 947	0,28	4988 $\pm$ 4425	2581 $\pm$ 1595	0,08
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	1009 $\pm$ 453	984 $\pm$ 690	0,91	1949 $\pm$ 1013	1372 $\pm$ 824	0,12
<b>LFn</b>	62 $\pm$ 7	59 $\pm$ 11	0,30	55 $\pm$ 10	53 $\pm$ 12	0,63
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	495 $\pm$ 293	553 $\pm$ 331	0,64	1314 $\pm$ 527	1079 $\pm$ 483	0,24
<b>HFn</b>	29 $\pm$ 7	35 $\pm$ 9	0,06	41 $\pm$ 9	43 $\pm$ 12	0,57
<b>HF/LF</b>	0,48 $\pm$ 0,17	0,65 $\pm$ 0,32	0,08	0,79 $\pm$ 0,31	0,95 $\pm$ 0,66	0,45

**Tab. 3.15** Übersicht über die wichtigsten HRV-Parameter  $\pm$  Standardabweichung der Kinder mit Wachstumshormonmangel (GHD) nach Clonidingabe im Vergleich zu einer gematchten, gesunden Kontrollgruppe ohne Clonidingabe und Angabe des p-Wertes. Es fällt auf, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen messbar waren.

Im Gegensatz zu den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und den SGA-Kindern kann bei dieser Gruppe kein Einfluss des Clonidins auf die Tagesparameter nachgewiesen werden.

Bei der zirkadianen Analyse der Kinder mit einem Wachstumshormonmangel (GHD) konnten in den vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem beeinflussten HRV-Parametern nach Clonidingabe keine signifikanten Unterschiede zu einer gesunden Kontrollgruppe ohne Clonidingabe gefunden werden.

Die Tabellen 3.16 und 3.17 zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der HRV-Parameter pNN50 und RMSSD der Kontrollgruppe und der GHD-Gruppe im zeitlichen Verlauf zueinander, sowie deren p-Werte des t-Tests. Die zirkadianen Analysen in den Abbildungen 3.11 und 3.12 zeigen keinen Anstieg dieser Vagusparameter nach Clonidingabe.

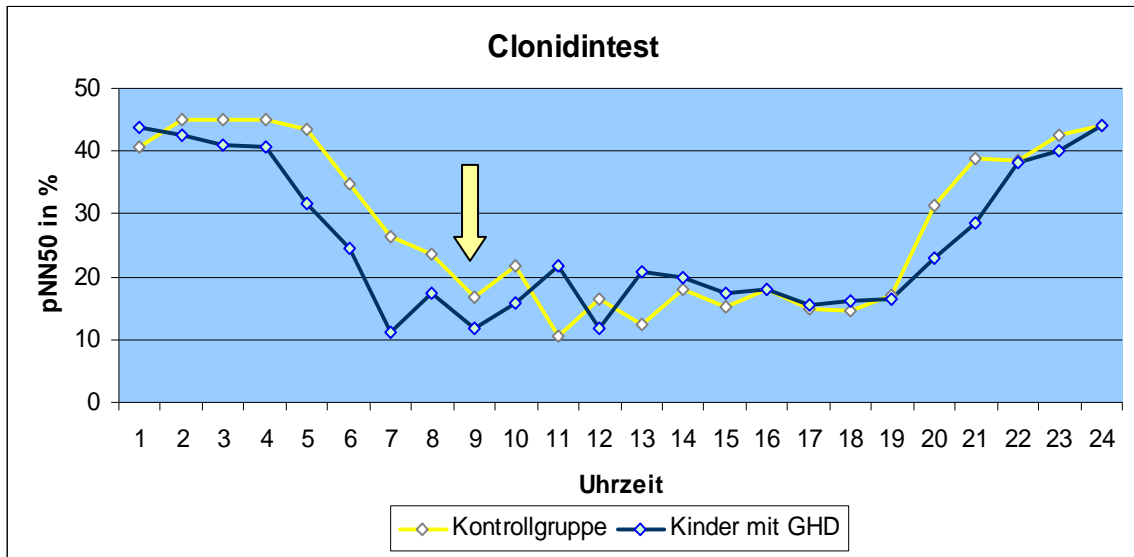
pNN50 in %					
Uhrzeit	Kontrollgruppe n = 14		GHD n = 14		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
8	23,5	22,8	17,5	20,7	0,50
9	16,7	20,0	11,9	13,2	0,49
10	21,8	17,1	15,8	15,7	0,37
11	10,6	10,1	21,6	17,9	0,07
12	16,5	14,9	11,8	14,3	0,4
13	12,5	9,1	20,8	18,5	0,16
14	17,9	15,7	19,9	21,8	0,79
15	15,1	17,4	17,3	18,4	0,75
16	17,9	16,0	18,9	17,8	0,99
17	14,8	12,1	15,4	22,1	0,93
18	14,5	12,8	16,1	15,7	0,78
19	17,2	16,7	16,4	15,1	0,90
20	31,4	21,9	22,8	16,0	0,25

**Tab. 3.16** Im Gegensatz zu den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und den SGA-Kindern zeigen die Kinder mit einem Wachstumshormonmangel keine gesteigerte Aktivität des parasympathischen Nervensystems nach Clonidingabe.

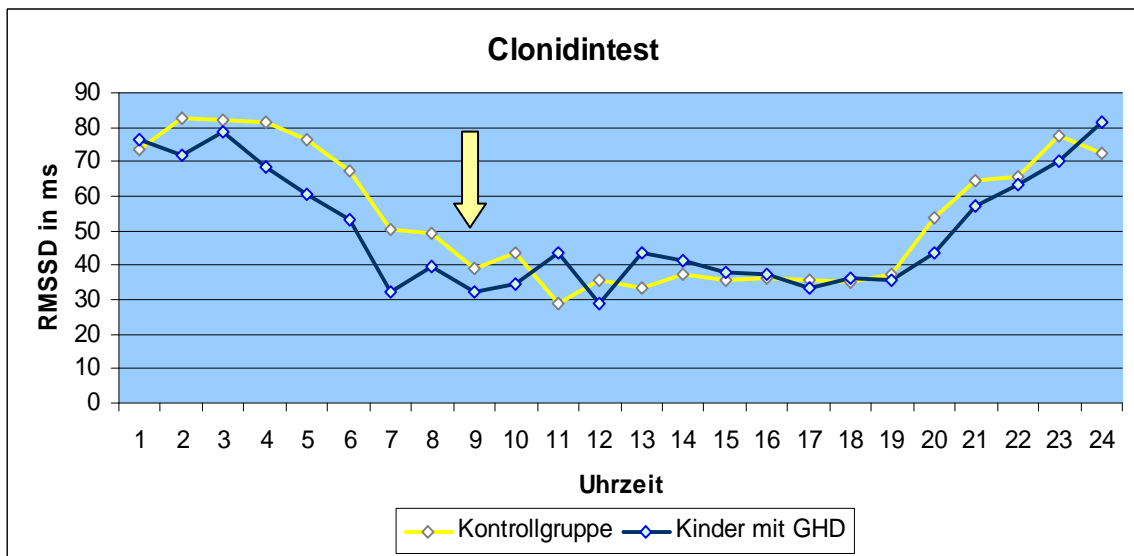
RMSSD in ms					
	Kontrollgruppe n = 14		GHD n = 14		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	49,2	32,0	39,5	27,4	0,43
9	39,1	32,8	32,2	18,7	0,52
10	43,4	21,5	34,8	18,4	0,29
11	28,9	13,3	43,5	25,9	0,08
12	35,9	17,9	28,7	18,1	0,30
13	33,4	11,8	43,8	34,4	0,33
14	37,6	18,1	41,4	27,7	0,67
15	35,7	23,3	38,2	22,6	0,78
16	36,0	19,0	37,2	22,0	0,88
17	35,8	16,0	33,6	25,5	0,79
18	35,1	15,1	36,1	19,9	0,87
19	37,5	20,1	35,6	18,0	0,79
20	53,6	25,6	43,4	18,5	0,24

**Tab. 3.17** *Wie schon der pNN50-Wert steigt auch der RMSSD nach Clonidingabe bei den Kindern mit Wachstumshormonmangel nicht an.*





**Abb. 3.11** Zeitlicher Verlauf des Vagusparameters pNN50. Bei den Kindern mit Wachstumshormonmangel sieht man im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen keinen Anstieg dieses Parameters nach Clonidingabe (gelber Pfeil).



**Abb. 3.12** Zeitlicher Verlauf des Vagusparameters RMSSD. Dieser verhält sich wie der pNN50-Wert und steigt nach Clonidingabe (gelber Pfeil) nicht an.

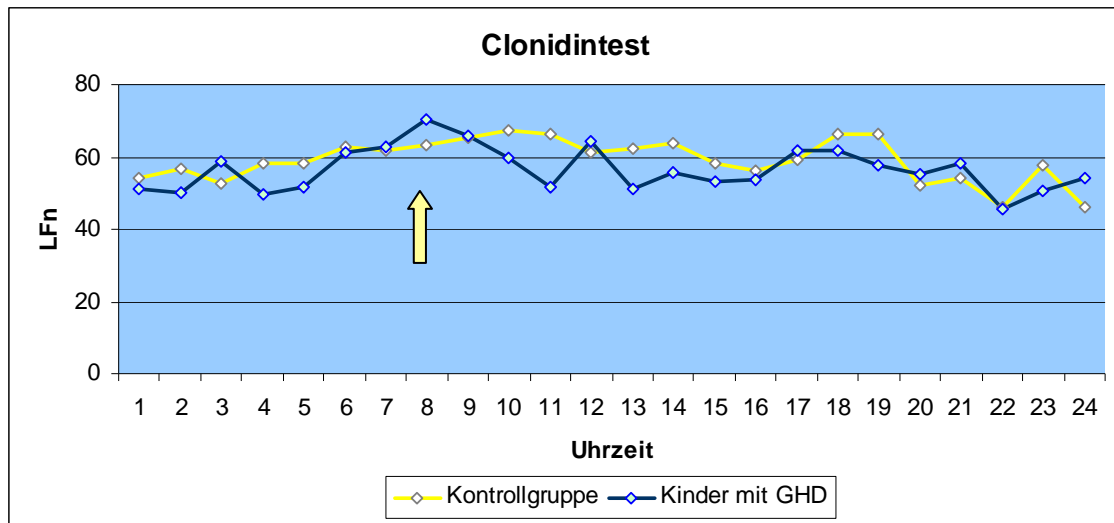
Die Auswertung der zirkadianen Analyse des Clonidintests bestätigt die vorherigen Ergebnisse der Durchschnittswerte der HRV-Parameter.

Während bei Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und bei SGA-Kindern ein Einfluss auf das parasympathische Nervensystem, gemessen u.a. an dem Frequenzparameter HF und den Zeitparametern pNN50 und RMSSD, durch die Gabe von Clonidin zu erkennen ist, kann man diesen Effekt bei Kindern mit einem idiopathischen Wachstumshormonmangel nicht nachweisen.

Auch der vom Sympathikus modulierte Frequenzparameter LFn wird bei den Kindern mit Wachstumshormonmangel durch die Clonidingabe nicht beeinflusst (Tabelle 3.18 und Abbildung 3.13). Die normierte Low frequency power fällt wie bei den SGA-Kindern nach Clonidingabe nicht ab.

LFn					
	Kontrollgruppe n = 14		GHD n = 14		
Uhrzeit	MW	SD	MW	SD	p-Wert
8	63,4	10,7	70,2	10,7	0,13
9	65,3	10,7	65,9	14,0	0,91
10	67,2	12,3	59,7	13,1	0,15
11	66,3	9,8	51,6	25,9	0,074
12	61,0	10,7	64,3	17,8	0,56
13	62,1	14,4	50,9	24,5	0,16
14	63,8	9,7	55,9	25,2	0,30
15	58,1	11,7	53,1	17,9	0,39
16	56,2	13,0	53,7	14,9	0,64
17	59,4	8,2	62,0	15,6	0,59
18	66,3	12,1	61,8	12,0	0,33
19	66,4	10,5	57,9	12,4	0,062
20	52,1	13,3	55,2	15,0	0,57

**Tab. 3.18** Stündliche Mittelwerte des Frequenzparameters LFn. Dieser fällt bei den GHD-Kindern nach Clonidingabe nicht signifikant ab.



**Abb. 3.13** Bei den GHD-Kindern kommt es nach Clonidingabe (gelber Pfeil) nicht zu einem Absinken des vom Sympathikus modulierten Parameters LF<sub>n</sub>.

### 3.2.4 Keine Korrelation zwischen WH-Ausschüttung und HRV-Veränderungen

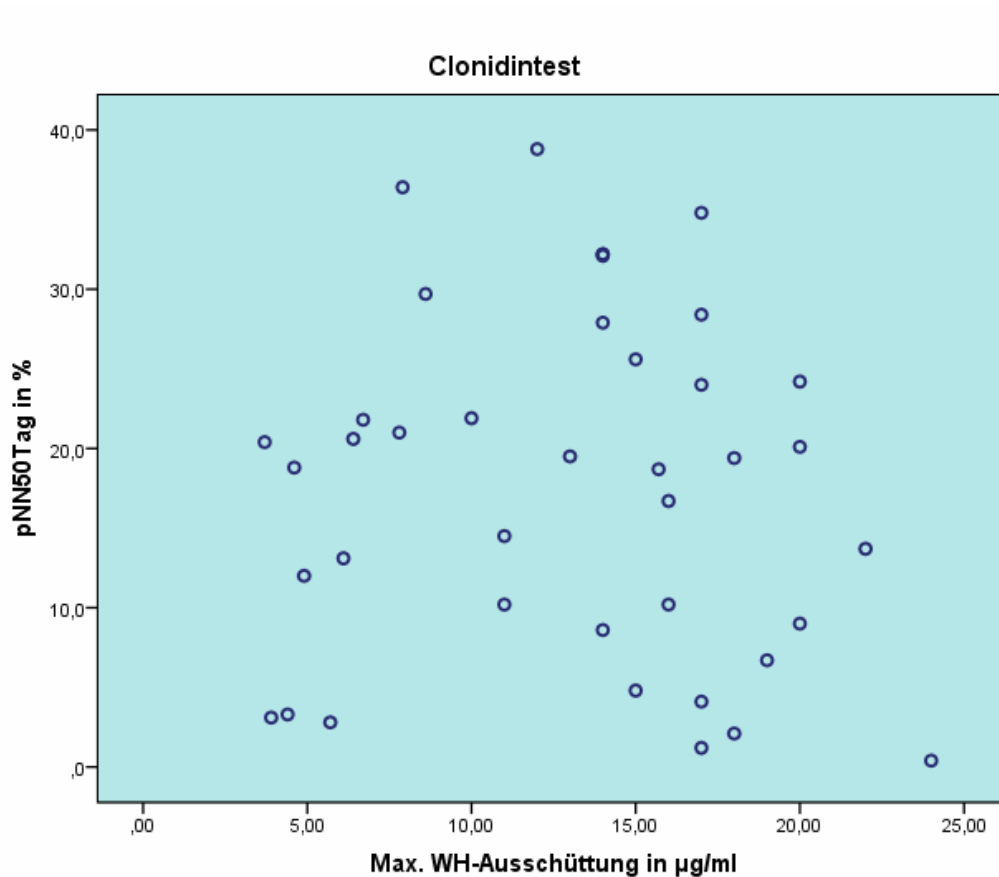
Es wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der WH-Ausschüttung und den HRV-Veränderungen gibt. Hierfür wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Dabei konnten jedoch keine linearen Zusammenhänge zwischen der Höhe der GH-Ausschüttung im Clonidintest und den HRV-Parametern gefunden werden. Tabelle 3.19 zeigt die Korrelationskoeffizienten nach Pearson der Analysen zwischen der Höhe der WH-Ausschüttung im Clonidintest und den verschiedenen HRV-Parametern.

In diese Untersuchung gingen die Werte aller 56 Kinder aus dem Clonidintest ein.

<b>WH-Ausschüttung im Clonidintest im Vergleich mit der Höhe der HRV-Parameter Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson</b>			
<b>HRV-Parameter</b>	<b>Tag</b>	<b>Nacht</b>	<b>24h gesamt</b>
<b>SDNN</b>			<b>-0,15</b>
<b>HF</b>	<b>-0,15</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,11</b>
<b>pNN50</b>	<b>-0,06</b>	<b>-0,22</b>	<b>-0,12</b>
<b>RMSSD</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,13</b>	<b>-0,09</b>

**Tab. 3.19** *Der Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson liegt deutlich unter 0,6. Das bedeutet, dass zwischen der Höhe der Wachstumshormonausschüttung und den Parametern der Herzfrequenzvariabilität kein linearer Zusammenhang besteht.*

Das Streudiagramm in Abbildung 3.14 verdeutlicht zusätzlich, dass die Höhe der WH-Ausschüttung völlig unabhängig von der Höhe der beschriebenen Veränderung der vagalen HRV-Parameter im Clonidintest, hier gezeigt an der  $pNN50_{\text{Tag}}$ , ist.



**Abb. 3.14** *Im Streudiagramm sieht man am Beispiel des  $pNN50$ -Tageswertes deutlich, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen der Höhe der Wachstumshormonausschüttung und diesem vagal modulierten Parameter gibt. Alle Werte sind über das komplette Diagramm verstreut.*

### 3.3 Herzfrequenzvariabilität bei SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum

Alle SGA-Kinder zusammengenommen zeigen kaum Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität zu dem Kontrollkollektiv.

Werden die beiden Gruppen, d.h. SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum, getrennt mit den entsprechenden Kontrollgruppen verglichen, fallen bei den SGA-Kindern mit Aufholwachstum erhöhte Werte, v.a. der vom parasympathischen Nervensystem beeinflussten HRV-Parameter pNN50 und RMSSD, auf (Tabelle 3.20).

Kinder ohne Aufholwachstum zeigen dagegen keine Veränderungen der HRV im Vergleich zur Kontrollgruppe.

<b>SGA-Kinder mit und ohne Aufholwachstum (AHW)</b>						
<b>Parameter</b>	<b>Kontrolle n = 8 MW ± SD</b>	<b>SGA mit AHW n = 8 MW ± SD</b>	<b>p- Wert</b>	<b>Kontrolle n = 10 MW ± SD</b>	<b>SGA ohne AHW n = 10 MW ± SD</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Alter<sub>1</sub></b>	1,9 ± 1,0	1,8 ± 0,9	0,88	2,9 ± 1,5	2,9 ± 1,5	0,99
<b>TP [ms<sup>2</sup>]</b>	1291 ± 446	2204 ± 1010	<b>0,037</b>	2999 ± 1122	2294 ± 1717	0,34
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	342 ± 117	709 ± 464	0,083	901 ± 366	695 ± 523	0,36
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	202 ± 121	382 ± 247	0,09	566 ± 223	492 ± 359	0,62
<b>HF/LF</b>	0,81 ± 0,46	0,72 ± 0,30	0,69	0,89 ± 0,44	1,0 ± 0,53	0,60
<b>pNN50 [%]</b>	4 ± 2	11 ± 7	<b>0,038</b>	17 ± 7	14 ± 12	0,47
<b>RMSSD [ms]</b>	18 ± 5	29 ± 11	<b>0,024</b>	38 ± 11	33 ± 16	0,40

**Tab. 3.20** Wichtige HRV-Parameter bei den SGA-Kindern mit und ohne Aufholwachstum und ihre gematchten Kontrollgruppen mit dem dazugehörigen p-Wert des t-Tests im Überblick. V.a. die vagal modulierten HRV-Parameter sind bei den Kindern mit Aufholwachstum im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht.

In der zirkadianen Analyse wird deutlich, dass vor allem die vagalen HRV-Parameter pNN50 und RMSSD bei den Kindern mit Aufholwachstum erhöhte Werte in der Nacht aufweisen. Tabelle 3.21 und Tabelle 3.22 zeigen am Beispiel des HRV-Parameters pNN50 die stündlichen Mittelwerte der Kinder mit und ohne Aufholwachstum und deren entsprechendes Kontrollkollektiv sowie den p-Wert des t-Tests. Die Abbildungen 3.15 - 3.18 zeigen den zeitlichen Verlauf der beiden HRV-Parameter pNN50 und RMSSD im Vergleich bei SGA-Kindern mit und ohne Aufholwachstum zu ihren jeweiligen Kontrollgruppen. V.a. zwischen 24 und 6 Uhr konnten signifikante, bzw. an der Signifikanzgrenze liegende, erhöhte Werte bei den SGA-Kindern mit Aufholwachstum gemessen werden.

pNN50 in %					
Uhrzeit	Kontrollgruppe n = 8		SGA mit Aufholwachst. n = 8		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
18	1,3	1,7	3,1	3,3	0,24
19	2,5	5,2	5,8	9,4	0,43
20	9,5	14,4	12,0	11,1	0,71
21	4,4	3,4	16,5	14,1	0,06
22	6,7	5,6	16,7	17,4	0,19
23	10,2	11,3	11,6	11,1	0,82
24	6,4	6,6	23,2	16,1	<b>0,02</b>
1	6,2	6,7	20,6	17,5	0,07
2	4,0	4,4	19,1	18,1	0,07
3	7,2	6,8	20,6	15,0	0,06
4	2,7	3,5	13,7	10,9	<b>0,02</b>
5	2,6	2,2	15,3	15,2	0,07
6	3,3	2,7	13,7	9,1	<b>0,02</b>
7	3,9	3,9	7,9	12,9	0,41
8	1,3	1,2	1,9	3,2	0,61
9	0,8	1,3	1,2	1,1	0,50
10	0,2	0,26	2,5	2,9	0,11

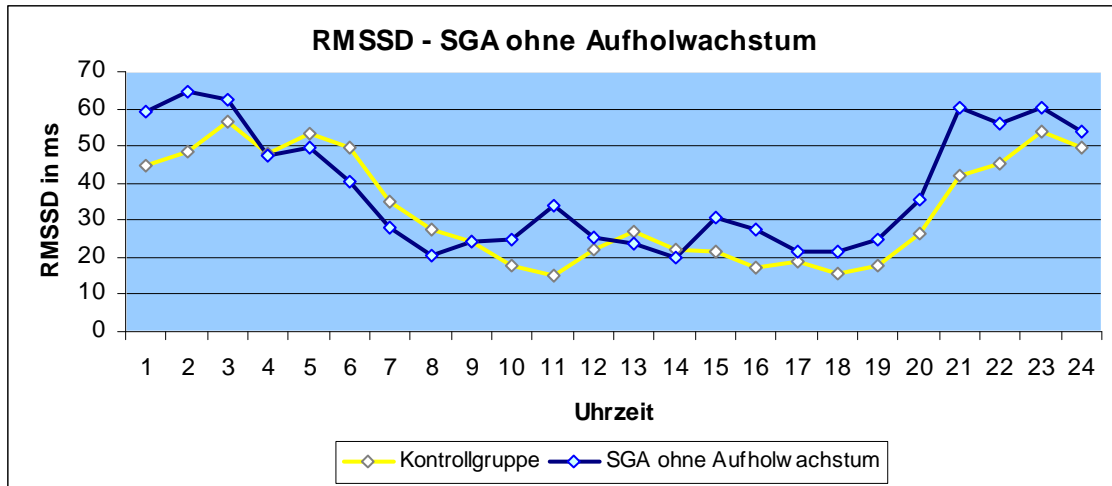
**Tab. 3.21** pNN50 im zeitlichen Verlauf bei SGA-Kindern mit Aufholwachstum und der in Alter, Geschlecht und Anzahl gematchten Kontrollgruppe. Es fällt auf, dass bei Nacht die Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht sind.

pNN50 in %					
Uhrzeit	Kontrollgruppe n = 10		SGA ohne Aufholwachst. n = 10		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
18	3,3	5,9	4,2	4,7	0,73
19	3,8	7,1	7,6	11,7	0,40
20	7,5	6,8	15,7	16,4	0,22
21	20,6	19,3	31,0	12,8	0,21
22	22,4	21,7	28,1	22,6	0,60
23	26,7	26,2	30,0	24,7	0,79
24	26,7	25,6	24,4	21,6	0,84
1	21,6	28,0	31,3	16,9	0,41
2	23,0	22,2	37,5	15,9	0,14
3	27,6	26,1	34,2	20,7	0,57
4	25,3	26,0	25,3	14,2	0,99
5	28,4	29,7	27,3	19,8	0,93
6	22,6	16,6	19,7	13,9	0,70
7	16,1	20,1	10,9	14,1	0,54
8	9,5	16,1	4,1	3,2	0,40
9	7,9	13,6	6,5	6,5	0,80
10	2,8	2,4	7,5	9,1	0,22

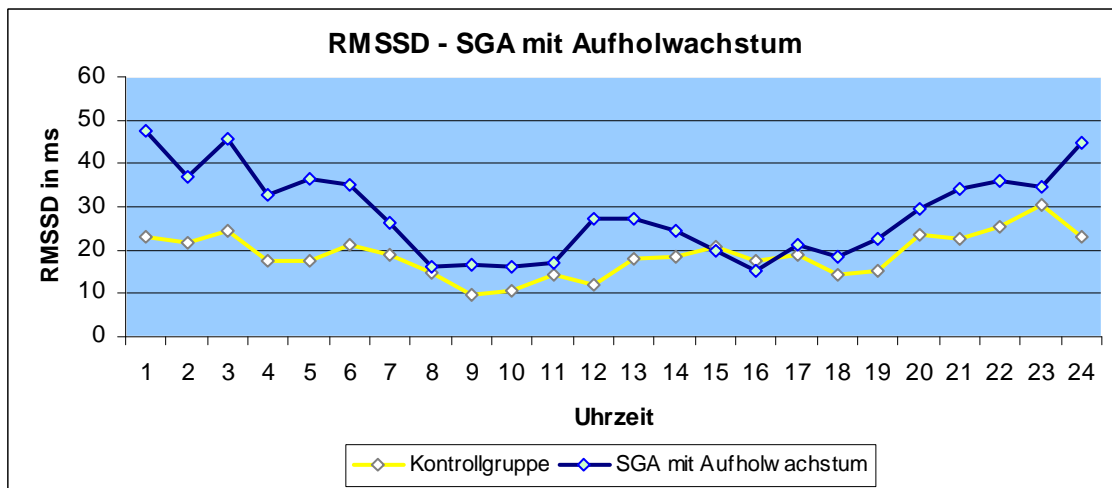
**Tab. 3.22** Im Vergleich zeigen die SGA-Kinder ohne Aufholwachstum keine signifikanten Unterschiede des pNN50-Wertes zu ihrer Kontrollgruppe bei Nacht.



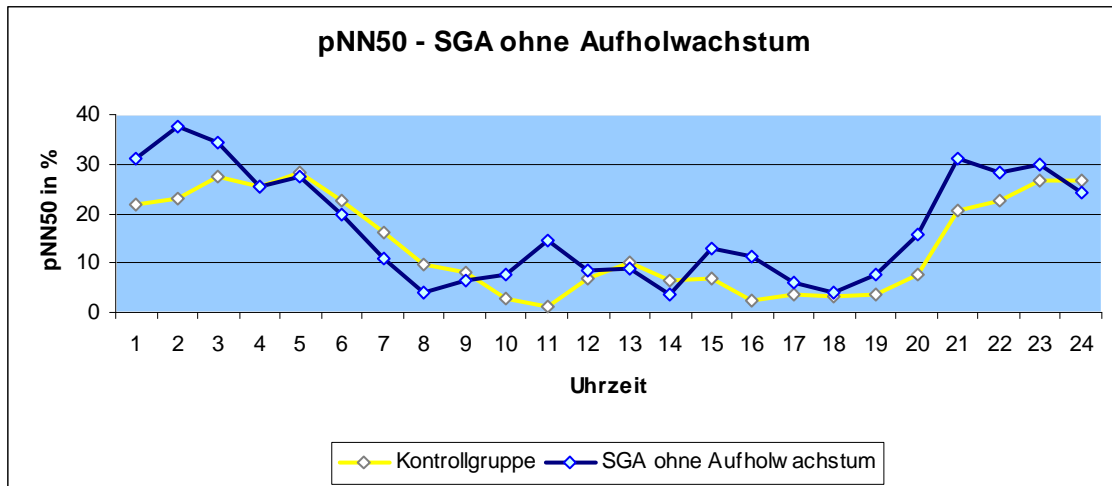
Im Vergleich zu der jeweiligen altersentsprechenden Kontrollgruppe zeigen die Kinder mit Aufholwachstum eine erhöhte Vagusaktivität während des Schlafs.



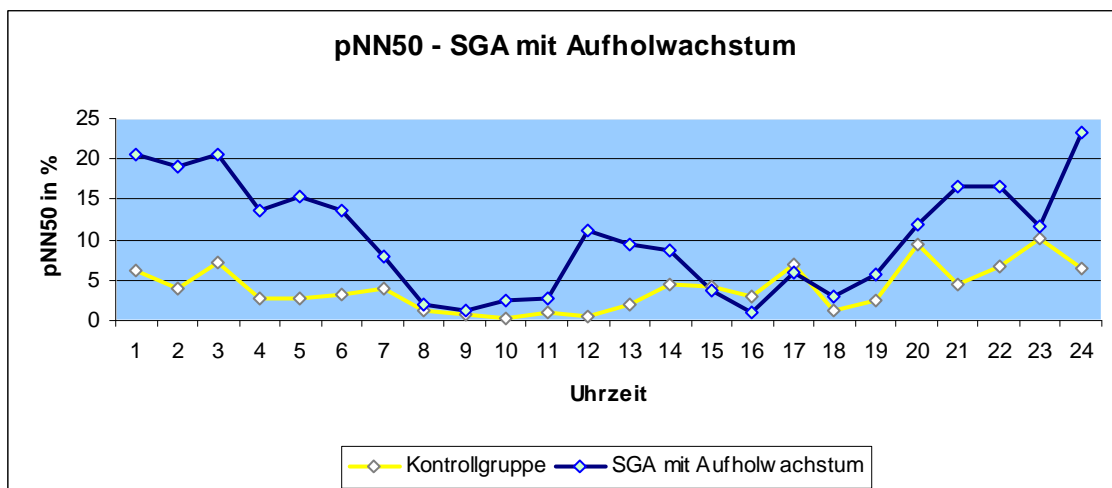
**Abb. 3.15** Zeitlicher Verlauf des vom parasympathischen Nervensystem modulierten HRV-Parameters RMSSD bei SGA-Kindern ohne Aufholwachstum im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.



**Abb. 3.16** SGA-Kinder mit Aufholwachstum zeigen erhöhte RMSSD-Werte in der Nacht zwischen ca. 24 und 6 Uhr im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe.



**Abb. 3.17** Zeitlicher Verlauf des pNN50-Wertes bei SGA-Kindern ohne Aufholwachstum im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.



**Abb. 3.18** Bei den SGA-Kindern mit Aufholwachstum fallen sehr hohe Werte des pNN50-Wertes in der Nacht im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Bei allen anderen Parametern konnten in der zirkadianen Analyse keine, oder nur vereinzelt stündliche, Unterschiede zwischen den SGA-Kindern mit und ohne Aufholwachstum und der Kontrollgruppe gemessen werden.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei den SGA-Kindern mit Aufholwachstum eine verstärkte Vagusaktivität im Schlaf dominiert. Kinder ohne Aufholwachstum zeigen hingegen keinerlei Unterschiede zu einer normwüchsigen gesunden Kontrollgruppe.

## 4 Diskussion

Durch diese Untersuchung wurden die Kenntnisse einer Korrelation zwischen Körpergröße und kardiovaskulärem Risiko vertieft. Durch die vergleichende Ermittlung der Herzfrequenzvariabilitäten aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen bei kleinwüchsigen Kindern und einer gesunden normwüchsigen Kontrollgruppe wurde der Frage nach einer möglichen Verbindung der oben genannten Faktoren nachgegangen.

### 4.1 Verminderte HRV bei Kleinwüchsigen ab dem 9. Lebensjahr

Die Herzfrequenzvariabilität bei präpubertären kleinwüchsigen Kindern (Kinder unterhalb der 3. Größenperzentile) ist der Untersuchung zufolge normal. Dagegen zeigen peripubertäre kleinwüchsige Kinder zw. 9-17 Jahren signifikante Veränderungen der HRV. Diese Kinder haben im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte Gesamtvariabilität, gemessen an dem globalen HRV-Parameter SDNN ( $133 \pm 24$  ms versus  $180 \pm 45$  ms;  $p=0,006$ ) sowie eine signifikant erniedrigte Vagusaktivität, gemessen an den HRV-Parametern pNN50 ( $16 \pm 11$  % versus  $27 \pm 10$  %;  $p=0,017$ ) und RMSSD ( $36 \pm 15$  ms versus  $54 \pm 17$  ms;  $p=0,026$ ). Zusätzlich sind die mittlere Herzfrequenz ( $94 \pm 5$  /min versus  $81 \pm 8$  /min;  $p<0,001$ ) sowie die Herzfrequenz am Tag ( $105 \pm 8$  /min versus  $90 \pm 14$  /min;  $p=0,006$ ) und in der Nacht ( $79 \pm 7$  /min versus  $67 \pm 8$  /min;  $p<0,001$ ) signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

#### 4.1.1 Erniedrigte HRV - Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Die Frage war, ob sich die beschriebenen Veränderungen des autonomen Nervensystems dieser kleinwüchsigen Kinder ungünstig auf die weitere Entwicklung auswirken können.

Während der letzten Jahrzehnte hat das Wissen über die Rolle des autonomen Nervensystems in der Pathogenese vieler Erkrankungen zugenommen.

Die in dieser Arbeit gemessene Imbalance des autonomen Nervensystems, mit einer erniedrigten globalen Herzfrequenzvariabilität und einer verminderten Aktivität des parasympathischen Nervensystems zugunsten des sympathischen Nervensystems, wurde nicht nur ausschließlich bei diversen kardialen und extrakardialen Erkrankungen beschrieben. Auch Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, wie einem Diabetes mellitus, erhöhten Cholesterinwerten, Übergewicht und Rauchen zeigen schon frühzeitig vergleichbare HRV-Veränderungen (Thayer et al 2010, Singh et al. 2000, Christensen et al. 1999, Hayano 1990, Karasson 1999).

Bei erwachsenen Patienten mit arterieller Hypertonie konnte in mehreren Studien eine verringerte Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden (Singh et al. 1998, Huikuri et al. 1996, Liao et al. 1996, Schroeder et al. 2003). Die ARIC- („Atherosclerosis Risk in Communities“) und die Framingham-Heart-Studie konnten sogar schon bei Patienten in einem sehr frühen Stadium der arteriellen Hypertonie (sog. „Prehypertension“) eine autonome Dysregulation nachweisen (Singh et al. 1998, Liao et al. 1996). Hier zeigte sich eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten schon Jahre bevor eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde.

Dass psychosoziale Faktoren, wie beispielsweise belastende Lebensereignisse, chronischer Stress und Angsterkrankungen, auch bei Erwachsenen wichtige Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen, ist bekannt (Thayer et al. 2010, Barth et al. 2004, Rosengren et al. 2004, van Melle et al. 2004, Sheps, Sheffield 2001). Die Tatsache, dass bei derart belasteten Menschen eine herabgesetzte Herzfrequenzvariabilität gefunden werden konnte, überrascht wenig (Thayer et al. 2010, Bosch et al. 2009, Friedman, Thayer 1998, Carney et al. 2002).

Es muss angenommen werden, dass die an der veränderten Herzfrequenzvariabilität gemessene Imbalance des autonomen Nervensystems bei den kleinwüchsigen Kindern über 9 Jahren ein früher Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko eines Teils dieser untersuchten Patienten sein könnte.

### 4.1.2 HRV bei Wachstumshormontherapie

Zudem sollte die Frage geklärt werden, ob eine Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon nicht nur einen Effekt auf das Wachstum der Kinder zeigt, sondern auch einen Einfluss auf die gemessene autonome Regulationsstörung hat.

In einer Studie von Leong et al. konnte bei 14 unbehandelten erwachsenen Patienten mit einem Wachstumshormonmangel in einem mittleren Alter von  $50,4 \pm 10,7$  Jahren eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität gemessen werden (Leong et al. 2000). Der Effekt einer Wachstumshormontherapie auf die HRV bei Erwachsenen mit GHD bleibt bislang jedoch unklar (Leong et al. 2001, Tanriverdi et al. 2005).

Es konnte gezeigt werden, dass die Wachstumshormontherapie bei den Kindern mit einer GHD und SGA-Kindern scheinbar keinen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität hat und somit die Veränderungen des autonomen Nervensystems nicht korrigiert.

Wie bei den Kindern ohne Therapie zeigten auch die WH-Therapiepatienten ab einem Alter von ca. 9 Jahren eine deutlich verminderte globale Herzfrequenzvariabilität, gemessen an dem Parameter SDNN ( $141 \pm 26$  versus  $180 \pm 45$  ms;  $p < 0,001$ ) und eine verminderte Vagusaktivität. Zusätzlich zu den parasymphatischen Zeitparametern pNN50 ( $20 \pm 10$  % versus  $27 \pm 10$ ;  $p = 0,005$ ) und RMSSD ( $41 \pm 15$  ms versus  $54 \pm 17$  ms;  $p = 0,004$ ) konnte auch in dem vagal modulierten Frequenzparameter High frequency power (HF) eine nächtlich dominierte Verminderung im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden ( $622 \pm 245$  ms<sup>2</sup> versus  $868 \pm 331$  ms<sup>2</sup>;  $p = 0,014$ ). Die Herzfrequenz war im Durchschnitt, wie schon bei den Kleinwüchsigen ohne Therapie, signifikant erhöht ( $86 \pm 9$  versus  $81 \pm 8$  /min;  $p = 0,018$ ).

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen jene von W. Aziz et al., der eine signifikant reduzierte HRV bei 70 Kindern mit einem Geburtsgewicht unterhalb von 2.500 g in einem Alter zwischen 9 und 10 Jahren messen konnte (Aziz et al. 2012). Dagegen waren die HRV-Parameter bei 15 gesunden Erwachsenen zwischen 20-30 Jahren mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 g in einer publizierten Studie von G. Weitz et al.

signifikant erhöht (Weitz et al. 2013). Beachtet man jedoch in dieser Studie die ähnlichen Körpergrößen der Gruppen mit niedrigem Geburtsgewicht und der Kontrollgruppe mit normalem Geburtsgewicht ( $172 \pm 2,8$  cm versus  $176,6 \pm 2,4$  cm) fällt auf, dass hier hauptsächlich SGA-Kinder mit Aufholwachstum in die Studie einbezogen sein mussten.

Diese Studien lassen vermuten, dass ein Aufholwachstum in den ersten Wochen bis Monaten nach der Geburt ebenfalls Einfluss auf das autonome Nervensystem und somit auf das kardiovaskuläre Risiko nehmen kann.

Tatsächlich konnte ein Unterschied bei SGA-Kindern mit und ohne Aufholwachstum in den nächtlichen HRV-Parametern gemessen werden. SGA-Kinder mit Aufholwachstum zeigten im Gegensatz zu denjenigen ohne Aufholwachstum eine signifikant erhöhte Vagusaktivität im Schlaf, gemessen an den HRV-Parametern RMSSD und pNN50.

Bislang ist wenig über die langfristigen kardiovaskulären Folgen bei Patienten mit einer langjährigen Wachstumshormonbehandlung bekannt. Das europäische Konsortium SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe), das aus pädiatrischen Endokrinologen, Epidemiologen und Biostatistikern besteht, hat sich zum Ziel gesetzt, dieser Frage nachzugehen. Ein vorläufiger Bericht der französischen SAGhE-Studie zeigte eine erhöhte Gesamtmortalität bei 6.928 Erwachsenen, welche in ihrer Kindheit mit rekombinanten Wachstumshormonen behandelt wurden (Standardized Mortality Ratio (SMR) 1,33, 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,08–1,64). Unter anderem wurde eine deutlich erhöhte Mortalität durch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems beobachtet (SMR 3,07, 95 % CI 1,4–5,83). Patienten mit der höchsten Therapiedosis  $> 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  (SMR 2,94, 95 % CI 1,22–7,07), sowie Patienten mit der geringsten Körpergröße zum Anfangszeitpunkt der Behandlung (Bei Kindern  $< -3$  SDS der Körpergröße: SMR 2,31, 95 % CI 0,96–5,59) hatten signifikant höhere Mortalitätsraten (Carel et al. 2012). Die SAGhE-Studien aus Schweden, Belgien und den Niederlanden hingegen konnten die Ergebnisse aus Frankreich nicht bestätigen. Hier zeigte sich keine erhöhte Mortalität nach einer Langzeittherapie mit Wachstumshormonen (Sävendahl et al. 2012). Die Veröffentlichung der

zusammenfassenden Ergebnisse aller Länder der SAGhE-Studie wurde für das Jahr 2013 erwartet. Sie steht bislang noch aus.

Es ist jedoch zu befürchten, dass dieses große Projekt den erwarteten Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch den Kleinwuchs an sich nicht von dem Nebeneffekt der Wachstumshormontherapie abgrenzen kann.

Eine Antwort auf diese Frage wäre jedoch von Bedeutung, da zurzeit etwa 40.000 Kinder in Europa und mehrere hunderttausend weltweit mit Wachstumshormonen behandelt werden.

### 4.2 Pathophysiologisches Modell

Zur Klärung der pathophysiologischen Ursache der autonomen Regulationsstörung bei Kleinwuchs wurden Messungen der Herzfrequenzvariabilität bei kleinwüchsigen Kindern während eines Clonidin-Wachstumshormonstimulationstest durchgeführt, um die Rolle der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren bei den verschiedenen Gruppen (Kinder mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, SGA-Kinder und Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel) zu untersuchen.

#### 4.2.1 Wirkung von Clonidin auf $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren

Clonidin wirkt als zentraler Adrenorezeptoragonist auf v.a. postsynaptische hypothalamische  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren und bewirkt, über eine vermehrte Ausschüttung von GHRH und eine verminderte Ausschüttung von Somatostatin, eine vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon in der Hypophyse (Makara et al. 1995, Pallanti et al. 2010, Alba-Roth et al. 1989, Suri et al. 1990, Devesa et al. 1990 und 1991). Eine chronische Aktivierung dieser zentralen Adrenorezeptoren (z.B. durch die Langzeitgabe von Clonidin oder Imipramin) führte im Tiermodell zu einer verminderten Sensitivität des zentralen  $\alpha_2$ -Rezeptors, was sich in einer abgeschwächten Wachstumshormonausschüttung zeigte (Eriksson et al. 1982). Zudem wurde bei Patienten mit Angststörungen und Panikattacken eine verminderte WH-Ausschüttung

bei Clonidingabe gefunden. Als eine mögliche Ursache wird eine verminderte Rezeptorsensitivität, z.B. durch die Herunterregulierung von postsynaptischen hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren durch eine noradrenerge Überaktivität, vermutet (Pallanti et al. 2010, Uhde et al. 1986, Glass et al. 1982).

### 4.2.2 HRV bei Wachstumshormonausschüttung nach Clonidingabe

Erstaunlicherweise zeigten nur Kinder mit einer KEV die erwartete Inhibierung des sympathischen Nervensystems und Aktivierung des parasympathischen Nervensystems, durch einen entsprechenden Anstieg der HRV nach Clonidingabe. Bei diesen Kindern konnte man einen deutlichen Anstieg der vagal modulierten Zeit- und Frequenzparameter (unter anderem pNN50, RMSSD, High frequency power, HF/LF) und einen Abfall des durch den Sympathikus modulierten Frequenzparameter LFn (normierte Low frequency power) ca. 1-2 Stunden nach Clonidingabe messen. Dieser Effekt hielt im Durchschnitt ca. 8 Stunden an, was in etwa der Halbwertszeit von Clonidin entspricht.

Als Hinweis auf eine sogenannte Subsensitivität des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors zeigen die meisten Kinder mit einer GHD keine Veränderung der HRV nach Clonidingabe. Konnte zuvor bei den kleinwüchsigen Patienten mit und ohne Wachstumshormontherapie Veränderungen des autonomen Nervensystems erst ab einem Alter von ca. 9 Jahren gemessen werden, zeigten diese Kinder im Clonidintest erste Veränderungen schon wesentlich früher und lange vor dem Beginn einer Therapie mit Wachstumshormonen. Demzufolge müssen die gemessenen Störungen des autonomen Nervensystems auf den Kleinwuchs an sich zurückgeführt werden. Die Hormontherapie ist nach diesen Überlegungen nicht die Ursache der autonomen Imbalance, da diese im Clonidintest schon bei präpubertären Kindern ohne Therapie nachgewiesen werden kann.

Die Ergebnisse des Clonidintests deuten darauf hin, dass Kinder mit einem idiopathischen Wachstumshormonmangel eine vermutlich frühzeitig erworbene abgeschwächte Sensitivität ihrer zentralen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren haben.



Als Ursache des idiopathischen Wachstumshormonmangels sollte deshalb nicht eine Fehlfunktion der Adenohypophyse, sondern vielmehr eine hypothalamische Störung angenommen werden.

Die kleine Gruppe von SGA-Kindern ohne Aufholwachstum zeigte zwar durch Clonidin eine Vagusaktivierung am Tag, jedoch keine Inhibierung des sympathisch modulierten HRV-Parameters  $LFn_{\text{Tag}}$  ( $61 \pm 12$  n.u. versus  $60 \pm 10$  n.u.;  $p = 0,87$ ). Der HF/LF-Quotient am Tag bleibt bei den SGA-Kindern praktisch unverändert ( $0,59 \pm 0,40$  versus  $0,52 \pm 0,26$ ;  $p=0,72$ ). Im Gegensatz zum GHD zeigen diese Kinder alle eine weitgehend normale Wachstumshormonausschüttung nach Clonidingabe.

Die Unterschiede in der autonomen Regulation von Kindern mit KEV, GHD und SGA sprechen für unterschiedliche Störungen der Stressachsen.

Diese Störungen scheinen unabhängig vom aktuellen psychosozialen Stress durch die geringe Körpergröße bedingt zu sein, der für alle Gruppen, also auch bei den Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, gleich sein sollte.

### **4.2.3 Subsensitivität der $\alpha_2$ -Rezeptoren - Indikator einer gestörten HPA-Achse**

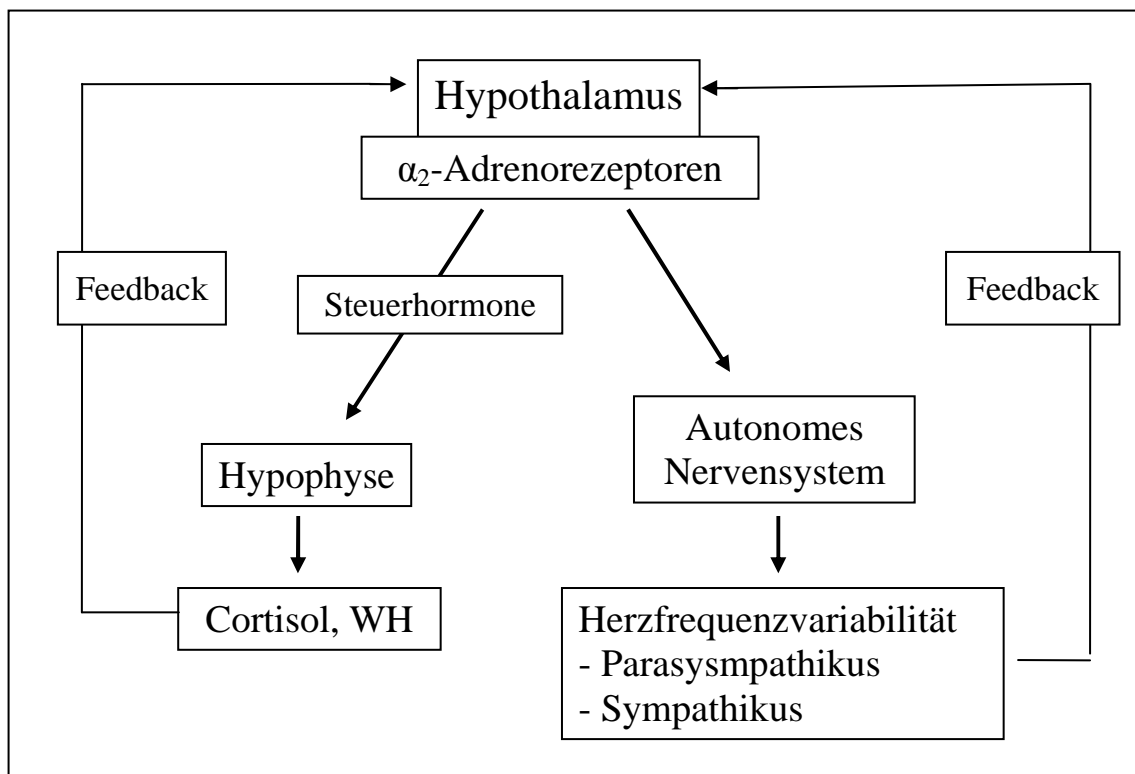
Für die Überlegung eines schlüssigen pathophysiologischen Modells dieser Ergebnisse spielt das Verständnis der engen Verbindung zwischen dem autonomen Nervensystem und der HPA-Achse („Stress-Achse“) eine wichtige Rolle.

Eine funktionell erniedrigte Sensitivität der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren nach chronischer Hydrocortisongabe wurde im Tiermodell bei Wistar-Ratten beschrieben. Hier konnte gezeigt werden, dass durch die Kortisongabe die Wachstumshormonausschüttung nach Clonidingabe signifikant erniedrigt war (Aulakh et al. 1994). Bei Menschen wurde ein Zusammenhang zwischen dem Cortisolspiegel im Blut und dem kindlichen Wachstum in einer Studie an Kindern eines bolivianischen Regenwaldstammes (sog. „Tsimane“) untersucht. Bei diesen Kindern war eine am Tag erhöhte Kortisolausschüttung mit einem verminderten Körperwachstum assoziiert (Nyberg 2012).

Ein Überangebot des Stresshormons Cortisol scheint somit über die Beeinflussung der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren eine Wirkung auf die Wachstumshormonausschüttung zu haben.

#### 4.2.4 Erklärungsmodelle

Die HPA-Achse und das autonome Nervensystem stehen in einem engen Kontakt. Das entscheidende mögliche Bindeglied könnten die im Hypothalamus gelegenen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren sein. Diese nehmen nicht nur Einfluss auf die Ausschüttung von Regulationshormonen im Hypothalamus, welche u.a. die Ausschüttung von Cortisol und Wachstumshormon in der Hypophyse steuern, sondern auch auf das autonome Nervensystem, welches mit der HRV-Analyse gemessen werden kann. Ein mögliches Modell wird in Abbildung 4.1 gezeigt, in dem auch die bekannten Feedbackmechanismen dargestellt werden. Über eine Subsensitivität des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors wären sowohl die Störung der Wachstumshormonausschüttung als auch die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität bei Kindern mit einem idiopathischen Wachstumshormonmangel erklärbar.



**Abb. 4.1** Mögliches Modell der Steuerung des neuroendokrinen Systems durch  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren im Hypothalamus.

Zusätzlich zu einer Herunterregulierung von  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren, z.B. durch Stresshormone, können auch genetische Veränderungen zu einer abgeschwächten Rezeptorwirkung führen und somit Einfluss auf viele körperliche und kognitive Funktionen nehmen.

Aktuell sind drei Subtypen des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors bekannt: der  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und der  $\alpha_{2C}$ -Adrenorezeptor-Subtyp, wobei deren einzelne Funktionen im Detail noch nicht abschließend geklärt sind (Kohli et al. 2009).

Mutationen im  $\alpha_{2C}$ -Adrenorezeptor-Subtyp kodierenden Gen führen bei gesunden Patienten zu einer verstärkten Schmerzempfindlichkeit auf Kältereize sowie zu einer herabgesetzten Wirkung von  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten (Kohli et al. 2009, Small et al. 2000 und 2002).

Der  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptor-Subtyp hingegen nimmt eine besondere Stellung in der Funktion des präfrontalen Kortexes ein, welcher kognitive Funktionen, wie die Aufmerksamkeit und die Konzentrationsfähigkeit, das planerische Denken, das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis sowie die Ausbildung von Persönlichkeitsmerkmalen, steuert (Trepel 2008, Franowicz et al. 2002). Veränderungen im präfrontalen Kortex konnten bei Patienten mit ADHS nachgewiesen werden (Casey et al. 1997).

Die Gabe des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten Guanfacin kann die Leistungsfähigkeit des präfrontalen Kortexes steigern und wird inzwischen auch erfolgreich in der ADHS-Therapie eingesetzt (Avery et al. 2000, Scahill et al. 2001).

Im Tiermodell konnten Mutationen im  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptor-Subtyp mit einer signifikanten Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses und einer herabgesetzten Antwort auf die Gabe von Guanfacin beobachtet werden (Franowicz et al. 2002).

Durch eine Betrachtung von aktuellen Untersuchungen zur fetalen und neonatalen Prägung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und des autonomen Nervensystems wird das Verständnis darüber verbessert, wie perinatale Stressoren zu einer neuroendokrinen Funktionsstörung führen können, deren Langzeitfolge durch Kleinwuchs, kognitive Probleme und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gekennzeichnet ist. Im Zentrum dieser Funktionsstörung könnte der hypothalamische  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor stehen, dessen funktionelle Subsensitivität im Clonidintest bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel und SGA-Kindern nachgewiesen wurde.

### 4.3 Prä- und postnatale Einflüsse und die HPA-Achse

Ein bedeutender Punkt ist, wie sich pränatale und frühe postnatale Einflüsse auf die spätere Entwicklung auswirken können. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass fetaler, neonataler und postnataler Stress (sog. „early life stress“) in der frühen Lebensphase die Entwicklung des autonomen Nervensystems und der HPA-Achse im Hypothalamus entscheidend beeinflussen können (Phillips, Jones 2006, Spencer 2013, Murgatroyd, Spengler 2011, Moisiadis, Matthews 2014). Intrauterine Nahrungsrestriktion, mütterliche Erkrankungen oder eine starke psychische Belastung der Mutter während der Schwangerschaft, die Einnahme von Glukokortikoiden, frühe postnatale Infektionskrankheiten und ein früher Mutterentzug zählen zu diesen Stressoren (Matthews 2002, Phillips, Jones 2006, Spencer 2013).

Die Herzinsuffizienz bei angeborenen Herzfehlern ist einer der stärksten Stressoren im frühen Säuglingsalter, erkennbar an deutlich erhöhten Noradrenalinspiegeln und einer reduzierten HRV. Auch diese Kinder leiden an einer, zum Teil lebenslangen, autonomen Regulationsstörung, die mit Kleinwuchs und kognitiven Störungen einhergeht (Ravishankar et al. 2013).

Diese prä- und postnatale Prägung des neuroendokrinen Systems wirkt sich als pathologisch gesteigerte neuroendokrine Antwort auf Stressreize sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter aus (Phillips, Jones 2006).

So zeigen Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb von 2.500 g (sog. „Low birth weight infants“) als Ausdruck einer nachteiligen fetalen Entwicklung eine erhöhte Stressantwort mit erhöhten Kortisolwerten im Nabelschnurblut und eine erhöhte Ausscheidung von Kortisol über den Urin (Clark et al. 1996). Erhöhte Plasmakortisolwerte konnten sogar noch im Erwachsenenalter nachgewiesen werden (Phillips et al. 2000).

Zusätzlich fallen bei diesen Kindern eine erhöhte Herzfrequenz und eine erniedrigte HRV im Schlaf auf, deutliche Anzeichen einer frühen sympathikotonen autonomen Regulationsstörung (Spasov et al. 1994).

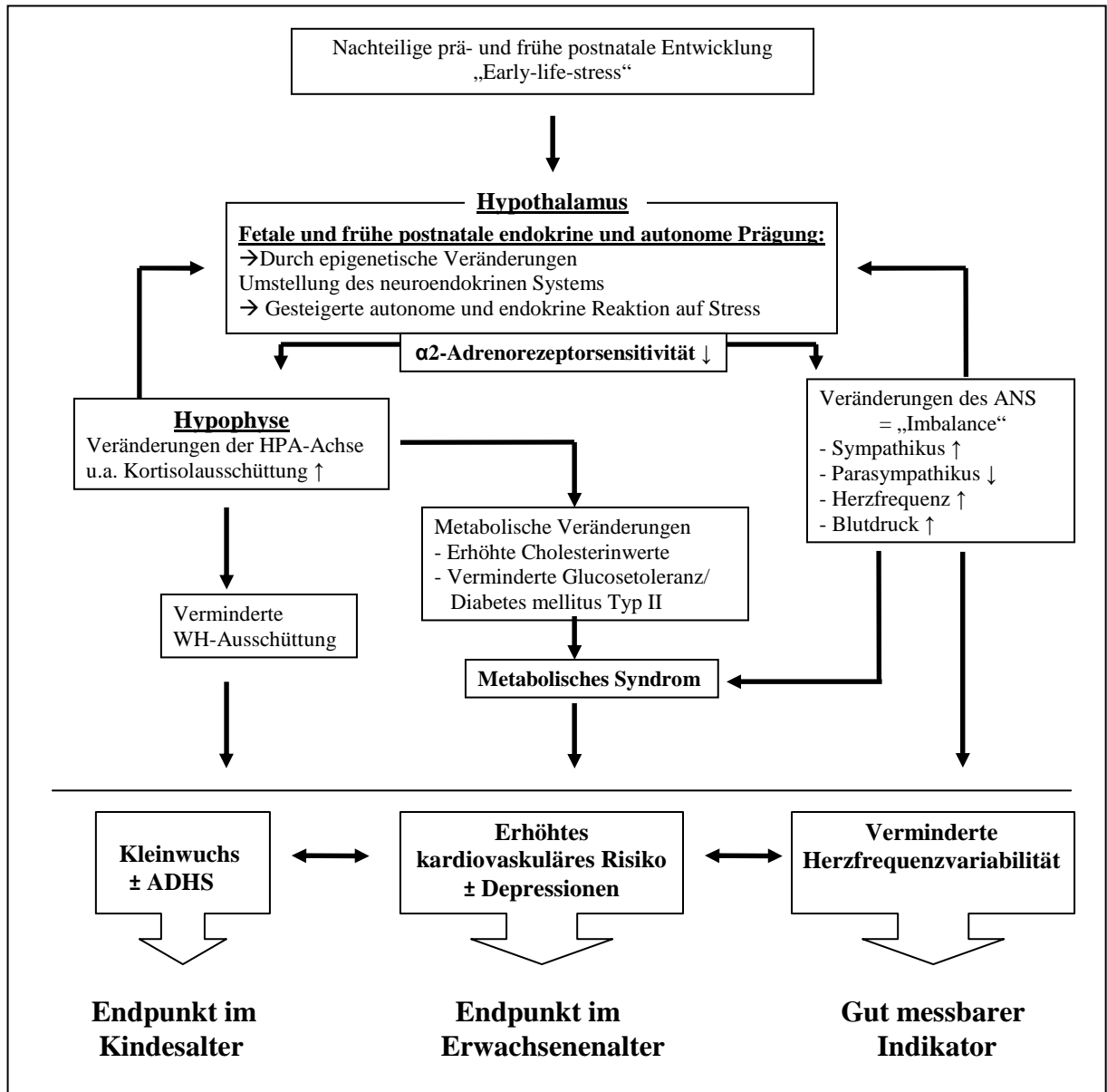
### 4.3.1 Fetale Prägung von Genen und das metabolische Syndrom

Im Tiermodell konnte an iberischen Schweinen gezeigt werden, dass eine Futterrestriktion in der Schwangerschaft zu erheblichen Veränderungen in der Expression von hypothalamischen Genen und damit zu metabolischen Veränderungen bei den Nachkommen führt. Diese Tiere waren bei Geburt nicht nur kleiner als die gesunde Kontrollgruppe ohne Futterrestriktion, sondern zeigten auch als Zeichen einer verstärkten Stressreaktion einen erhöhten Cortisolspiegel im Blut. Bei diesen Ferkeln konnten Veränderungen in der hypothalamischen Genexpression von Neurotransmittern und Peptiden gemessen werden, welche an wichtigen Stoffwechselregulationen beteiligt sind. So führte dies unter anderem zu einer geringeren Expression von appetitvermindernden Peptiden (sog. „anorexigenic peptides“) wie den Leptinrezeptor (LEPR) und das Proopiomelanocortin (POMC) im Hypothalamus. Die Folge war im Verlauf eine verstärkte Gewichtszunahme mit der Neigung zu einer stärkeren Verfettung. Diese Veränderungen kamen verstärkt bei den weiblichen und weniger bei den männlichen Nachkommen vor (Óvilo et al. 2014).

Diese Beispiele zeigen den großen Einfluss von peripartalen Ereignissen auf spätere Stoffwechselprozesse und Hormonsysteme durch fetale Prägung verschiedenster Gene.

### 4.3.2 Autonome Prägung und Wachstum

Die verminderte Sensitivität der hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren, welche in dieser Arbeit bei Kindern mit einer GHD und vermutlich auch bei SGA-Kindern gezeigt werden konnte, könnte das Bindeglied zwischen der frühen Prägung der HPA-Achse, der Kleinwüchsigkeit und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko sein. Die Abbildung 4.2 verdeutlicht diese Zusammenhänge.



**Abb. 4.2** Mögliches Modell der Pathogenese des Kleinwuchses bei Kindern mit Wachstumshormonmangel und SGA-Kindern. Im Zentrum dieser Erkrankungen stehen Veränderungen im Hypothalamus, insbesondere des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors, die evtl. durch eine nachteilige frühe Entwicklung verursacht werden und zur Prägung des autonomen Nervensystems führen.

Dieses Modell veranschaulicht, dass eine hypothalamische Störung, wie z.B. die gezeigte verminderte Sensitivität des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors, der entscheidende Faktor in der Pathogenese des idiopathischen Kleinwuchses und vermutlich auch des

Kleinwuchses bei SGA-Kindern sein könnte. Dieser Störung könnte eine pränatale und frühe postnatale Prägung des neuroendokrinen Systems und dessen Feedbackmechanismen zu Grunde liegen, die eine veränderte Regulierung der HPA-Achse und des autonomen Nervensystems zur Folge hätte. Dadurch resultiert unter anderem eine gesteigerte Ausschüttung von Kortisol, eine verminderte Ausschüttung von Wachstumshormonen, eine verminderte Aktivität des N. vagus zugunsten einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems (autonome Prägung). Über Feedback-Mechanismen wird über eine verstärkte Stressreaktion die Sensitivität der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren zusätzlich weiter vermindert. Diese Fehlfunktionen des neuroendokrinen Systems führen wiederum nicht nur zum Kleinwuchs, sondern auch zu metabolischen Veränderungen und zur arteriellen Hypertonie - allesamt wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Zudem erklärt dieses Modell auch die Beobachtungen von Barker, welcher einen Zusammenhang zwischen einem beeinträchtigten pränatalen und frühen postnatalen Wachstum und einem erhöhten Risiko für ein metabolisches Syndrom, bzw. einem erhöhten Herzinfarktrisiko, beschrieben hatte (Barker et al. 1989 und 1993).

Von der anderen Seite betrachtet zeigen Studien bei adipösen Erwachsenen erhöhte Kortisolspiegel im Blut und eine herabgesetzte Ausschüttung von Wachstumshormonen. Bei jugendlichen übergewichtigen Mädchen wurde eine verminderte Wachstumshormonausschüttung im Arginin-Stimulationstest und eine erhöhte Cortisolausscheidung über den Urin nachgewiesen. Diese Mädchen zeigten zusätzlich eine erhöhte Insulinresistenz, eine ungünstigere Fettverteilung mit vermehrtem viszeralem Fett, sowie verminderte HDL- und erhöhte LDL-Spiegel (Misra et al. 2008).

Durch eine Therapie der kleinwüchsigen Kinder mit Wachstumshormonen wird zwar der periphere Hormonmangel ausgeglichen, die hypothalamische Störung hingegen persistiert. Die fortbestehende autonome Regulationsstörung, ausgelöst durch eine frühe autonome Prägung („autonomic imprinting“), kann dadurch auch weiterhin unter einer WH-Therapie mithilfe einer HRV-Analyse gemessen werden. Es sollte folglich davon ausgegangen werden, dass kleinwüchsige Kinder mit und ohne WH-Therapie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben.

### 4.4 Perspektiven

Das Verständnis darüber, wie Stressoren von der Mutter zum Fötus übertragen werden, wird nicht nur unser Wissen über die normale fetale und neonatale Entwicklung verbessern, sondern auch helfen, neue Therapiekonzepte für eine präventive Intervention zu entwickeln.

#### 4.4.1 Betablockergabe - Ausgleich der sympathovagalen Balance

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben bei kleinwüchsigen Patienten ab 9 Jahren eine erhöhte Sympathikusaktivierung und eine herabgesetzte Parasympathikusaktivität gezeigt. Diese Imbalance des autonomen Nervensystems muss als Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen gedeutet werden. Ein pharmakologischer Ausgleich könnte demnach einen positiven Effekt auf dieses Risiko ausüben.

Tatsächlich zeigen viele Studien bei Patienten mit einer autonomen Imbalance unterschiedlichster Genese durch eine Therapie mit Betablockern einen positiven Effekt auf das vegetative Nervensystem.

Erwachsene Patienten haben nach einem Myokardinfarkt eine stark herabgesetzte Parasympathikusaktivität. Eine Therapie mit Betablockern führt bei ihnen zu einer verstärkten Vagusaktivierung und zum Ausgleich der entstandenen autonomen Imbalance. Die Folge ist ein deutlich geringeres Reinfarktisiko und ein geringeres Risiko für weitere Komplikationen, wie das Auftreten einer Herzinsuffizienz oder eines plötzlichen Herztodes. Man vermutet, dass die starke Senkung des (v.a. am frühen Morgen) vorherrschenden Sympathikustonius den entscheidenden Faktor dieser Therapie darstellt, da während dieser Zeit das Infarktisiko und das Risiko des plötzlichen Herztodes am höchsten sind (Lampert et al. 2003, Muller et al. 1987).

Bei autonomen Veränderungen profitieren nicht nur Erwachsene sondern auch Kinder von einer Betablockertherapie. So zeigen z.B. Kinder mit einer auf Grund eines angeborenen Herzfehlers schweren Herzinsuffizienz ebenfalls eine Imbalance des



autonomen Nervensystems. Propranolol führt auch hier zu einem deutlichen Anstieg der Parasympathikusaktivität, welche durch den Anstieg der vagal modulierten HRV-Parameter in der HRV-Analyse gemessen werden konnte (Buchhorn et al. 2001 und 2002).

Viele weitere Studien, u.a. bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz und urämischer parasympathischer Neuropathie, weisen bei Betablockergabe einen positiven Einfluss auf das autonome Nervensystem nach (Zhang et al. 2013, Tory et al. 2004). Sogar bei völlig herzgesunden Personen verringerte die Gabe von Metoprolol, im Vergleich zu unbehandelten Probanden, nach 24-Stunden Schlafentzug die Symptome einer Stressreaktion wie erhöhte Sympathikusaktivität und gleichzeitiges Auftreten von supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolen (Chen et al. 2013).

Alle diese Beispiele zeigen, dass durch eine Therapie mit Betablockern eine pharmakologische Möglichkeit zur Wiederherstellung einer sympathovagalen Balance besteht. Dass eine Betablockertherapie auch eine Möglichkeit zur Risikoreduzierung von kardiovaskulären Ereignissen bei kleinwüchsigen Patienten darstellt, welche messbare Veränderungen des autonomen Nervensystems in der HRV-Analyse haben, wäre denkbar.

In Zukunft könnte diese Therapie unter strenger klinischer Überwachung bei regelmäßiger Messung der Herzfrequenzvariabilität eine praxisrelevante Möglichkeit darstellen, das beschriebene erhöhte kardiovaskuläre Risiko von kleinwüchsigen Patienten zu minimieren.

### 4.4.2 Therapeutische Modulation der HPA-Achse

Am Beispiel von affektiven Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass auch die HPA-Achse in ihrer Aktivität pharmakologisch beeinflusst werden kann.

Bei der Entstehung von Depressionen wird ebenfalls eine Dysfunktion der HPA-Achse als wichtiger Faktor in der Pathophysiologie vermutet (Müller, Holsboer 2006, Holsboer 2000).

Bei depressiven Patienten konnten erhöhte Cortisolwerte sowie eine überschießende Antwort auf den Dexamethason-CRH-Test gemessen werden, ein Hinweis einer überaktiven Funktion der HPA-Achse (Linkowski et al. 1985, Heuser et al. 1994, Schüle et al. 2006 und 2009).

Mirtazapin ist ein Antagonist von  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren, 5HT<sub>2</sub>- und 5HT<sub>3</sub>-Serotoninrezeptoren sowie histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptoren (De Boer 1995, Millan et al. 2000, Fukuyama et al. 2013).

Die Gabe von Mirtazapin schwächt messbar bei depressiven und gesunden Personen, durch einen direkten pharmakoendokrinen Effekt, schon innerhalb einer Woche eine Hyperaktivität der HPA-Achse, wohingegen andere Antidepressiva, wie z.B. Venlafaxin (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI) oder Reboxetin (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NARI), eher einen kurzzeitigen aktivierenden Effekt auf die HPA-Achse zeigen. Dieser endokrine Effekt ist unabhängig von der antidepressiven Wirkung, welche sich erst nach mehreren Wochen einstellt (Schüle et al. 2006 und 2009, Scharholz et al. 2010).

Zudem konnte in kleineren Studien und Einzelfallberichten ein positiver Effekt von Mirtazapin auf die Stressachse und auf den BMI bei Patientinnen mit Anorexia nervosa und zusätzlichen Depressionen beobachtet werden (Safer et al. 2011, Hrdlicka et al. 2008, Schüle et al. 2006).

Diese Studien belegen, dass eine therapeutische Modulation einer fehlerhaften Stressachse durchaus möglich ist. Die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese einer Subsensitivität der hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren durch eine frühe Modulation des neuroendokrinen Systems bei Kindern mit einer GHD und vermutlich auch SGA-Kindern, könnte der entscheidende Ansatzpunkt einer sehr frühen medikamentösen

Intervention sein. Mirtazapin als zentraler  $\alpha_2$ -Rezeptorantagonist könnte auch hierbei eine Überaktivität dieser Rezeptoren hemmen und dabei schon frühzeitig einer fehlerhaften Entwicklung dieses neuroendokrinen Systems entgegenwirken.

### 4.4.3 Identifikation von Risikogruppen

Die einfache Modifikation des Clonidin-Wachstumshormonstimulationstests, wie sie in dieser Arbeit durch die gleichzeitige Durchführung einer HRV-Analyse gezeigt wurde, wird uns helfen, die Funktion des hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors bei den unterschiedlichsten somatischen und psychosomatischen Erkrankungen zu untersuchen. Wie bei Kindern mit einer GHD und vermutlich auch bei SGA-Kindern gezeigt, kann eine abgeschwächte Sensitivität des hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors schon lange vor der global reduzierten HRV nachgewiesen werden.

Bei diesen Risikopatienten könnte somit schon frühzeitig mit einer präventiven Therapie begonnen werden.

Es ist denkbar, dass dieser Test bei vielen anderen „Stresserkrankungen“ auch eine Aussage über das neuroendokrine System und im Speziellen den  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren machen kann.

Ob sich bei Kindern und Erwachsenen mit Erkrankungen wie ADHS, Anorexia nervosa oder Depressionen ähnliche Veränderungen des Adrenorezeptors zeigen, bleibt abzuwarten. Es fällt jedoch auf, dass all diese Erkrankungen mit messbaren Veränderungen des autonomen Nervensystems und hormonellen Veränderungen, insbesondere der HPA-Achse, einhergehen (Mazurak et al. 2011, Schüle et al. 2006 und 2010, Buchhorn 2011, Isaksson et al. 2012, Linkowski et al. 1985, Bosch et al. 2009).

Es gibt Hinweise darauf, dass z.B. Kinder mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, bzw. SGA-Kinder, ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von kognitiven Störungen, wie z.B. das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, haben (Pettersson et al. 2014, Heinonen et al. 2010, Strang-Karlsson et al. 2008, Morsing et al. 2011).

Die Prägung von verschiedenen Genen über eine DNA-Methylierung verursacht durch eine nachteilige prä- und frühe postnatale Entwicklung wird auch hier als wichtiger pathophysiologischer Faktor vermutet (Grissom, Reyes 2013).

Bei Kindern mit ADHS konnte ebenfalls eine herabgesetzte Herzfrequenzvariabilität und ein erhöhter Ruhepuls gemessen werden. Diese Kinder zeigen in der circadianen HRV-Analyse v.a. bei Nacht stark verminderte Werte der vagal modulierten Parameter pNN50 und RMSSD (Tonhajzerova et al. 2009, Buchhorn et al. 2011). Diese nächtlich gemessene Stressreaktion könnte auch ein wichtiger Grund für das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Veränderungen bis hin zum gehäuften Auftreten des plötzlichen Herztodes bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS sein (Food and Drug Administration 2006). Die anfänglich für diese Befunde verantwortlich gemachten Stimulantien, wie Methylphenidat, zeigten in mehreren Studien jedoch keinen, bzw. eher einen protektiven, Effekt auf das Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei den ADHS-Patienten (Buchhorn 2011, Cooper et al. 2011).

Mit der gleichzeitigen Durchführung einer HRV-Analyse mittels Langzeit-EKG während eines Clonidintests könnte auch bei diesen Patienten die Sensitivität des zentralen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors getestet werden.

#### **4.4.4 Mögliche Individualisierung des Clonidintests**

Dieser einfach durchzuführende Test könnte in der Lage sein, nicht nur in großen Patientengruppen die Funktion des hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors zu analysieren, sondern auch individuelle Fälle zu beurteilen.

Hierfür wäre eine zweitägige Messung der Herzfrequenzvariabilität mittels Langzeit-EKG nötig. Die Werte am Vortag der Durchführung des Clonidintests könnten als individuelle Vergleichswerte dienen.

Nach erfolgtem Clonidintest am darauf folgenden Tag könnten die Ergebnisse miteinander verglichen werden, um eine ganz individuelle Aussage über die Sensitivität des hypothalamischen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors zu machen.

So könnte dieser Test zukünftig nicht nur in der Diagnostik eine Rolle spielen, sondern auch helfen, neue Therapiekonzepte zu entwickeln.

Die Verlaufskontrolle einer medikamentösen Therapie, z.B. mit einem Betablocker oder Mirtazapin, wäre somit patientenbezogen möglich. Die Wirksamkeit einer frühzeitigen Therapie mit diesen Medikamenten auf die Sensitivität des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors und somit auf das neuroendokrine System ließe sich mit diesem Testverfahren untersuchen.

### 4.4.5 Limitationen

Diese Arbeit erfährt durch einige Faktoren gewisse Limitationen. Unter anderem sind dies die kleinen Gruppengrößen in den verschiedenen Untersuchungen, insbesondere die geringe Anzahl der Kinder in den unterschiedlichen Untergruppen (KEV, SGA und GHD). Zudem ist ein direkter statistischer Vergleich der stark altersabhängigen HRV-Werte zwischen den Kindern mit und den Kindern ohne Wachstumshormontherapie durch die unterschiedliche Altersverteilung der beiden Gruppen nur bedingt möglich. Dadurch lässt sich nur eingeschränkt eine Aussage über die Auswirkung einer Hormonsubstitution auf das autonome Nervensystem machen.

Jedoch lassen sich die HRV-Werte der kleinwüchsigen Kinder, indirekt, durch die große Sammlung an Daten von gesunden, normwüchsigen Kontrollpatienten vergleichen. Da die Kinder der Kontrollgruppe ebenfalls aus Bad Mergentheim und Umgebung stammen, bestehen hier keine geographischen Unterschiede. Zudem wurden die Daten der kleinwüchsigen Kinder und der Kontrollkinder in einem ähnlichen Zeitraum und mit gleicher technischer Ausstattung gewonnen. Auf häufig nicht vergleichbare und oft veraltete ‚Normwertdaten‘ aus der Literatur konnte somit verzichtet werden.

Eine weitere Limitation liegt im Studiendesign dieser Untersuchung. Um die These einer Beteiligung des  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors in der Pathogenese des isolierten, idiopathischen Wachstumshormonmangel zu sichern, sind in Zukunft prospektive Studien von Nöten. Die gleichzeitige Bestimmung von Cortisol- und Katecholaminspiegeln im Serum während des Clonidintests könnte z.B. weitere Erkenntnisse zu dieser Frage liefern.

Zudem wurde nicht getestet, welche Wirkung eine orale Clonidingabe auf das autonome Nervensystem von gesunden, normwüchsigen Kinder ausübt. Hierfür wäre jedoch zwingend eine Genehmigung durch eine Ethikkommission notwendig gewesen.

## 5 Zusammenfassung

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) stellt ein sensitives Verfahren dar, um die Aktivität des autonomen Nervensystems zu erfassen. Die HRV beschreibt die sich ständig wechselnden zeitlichen Unterschiede aufeinanderfolgender Herzschläge und unterliegt vor allem der Steuerung des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems. Die Ermittlung der HRV erfolgt über Kurz- und Langzeit-EKG-Aufzeichnungen.

Störungen in der autonomen Kontrolle wurden mit vielen Krankheiten, v.a. mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, in Verbindung gebracht. Die Imbalance des autonomen Nervensystems, welche durch eine Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems und einer verminderten Aktivität des parasympathischen Nervensystems charakterisiert ist, könnte einer der entscheidenden Faktoren sein, welcher zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen führt. Ob diese Störungen in der autonomen Kontrolle zudem auch eine wichtige Rolle für das gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei kleinwüchsigen Menschen einnehmen, ist Gegenstand heutiger Forschung.

Für ein besseres Verständnis der Verbindung zwischen Körpergröße und kardiovaskulärem Risiko wurden in dieser Arbeit HRV-Analysen aus 24h-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ausgewertet.

Die Herzfrequenzvariabilität von 30 kleinwüchsigen Kindern ( $MW_{\text{Alter}} = 6,3 \pm 3,6$  Jahre), darunter 17 ehemalige hypothrophe Neugeborene (sog. „Small for gestational age“, SGA), 11 Kinder mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) und 2 Kinder mit einem nachgewiesenen idiopathischen isolierten Wachstumshormonmangel (Growth hormone deficiency, GHD) wurden hierfür mit einer Kontrollgruppe von 121 normwüchsigen und herzgesunden Kindern verglichen. Zusätzlich wurde die HRV von 30 Kindern unter langjähriger Wachstumshormontherapie ( $MW_{\text{Alter}} = 10,8 \pm 3,7$  Jahre), darunter 20 Kinder mit einer GHD und 10 SGA-Kinder, mit dieser Kontrollgruppe verglichen, um den Einfluss einer Substitutionstherapie auf das autonome Nervensystem zu ergründen.

Es zeigte sich, dass kleinwüchsige Kindern ab einem Alter von 9 Jahren eine signifikant herabgesetzte Herzfrequenzvariabilität haben. Die SDNN (Standard deviation of normal RR-intervals) als Maß der Gesamtvariabilität und die vagal modulierten HRV-Parameter RMSSD (Root mean squared of successive difference) und pNN50 (Percent NN differences over 50 ms) waren signifikant erniedrigt. Zudem zeigte sich bei diesen Kindern eine signifikant erhöhte Herzfrequenz bei Tag und Nacht.

Kleinwüchsige präpubertäre Kinder unter 9 Jahren zeigten dagegen keine Veränderungen der HRV und der Herzfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Therapie mit Wachstumshormonen bei Kindern mit einem idiopathischen isolierten Wachstumshormonmangel und SGA-Kindern ohne Aufholwachstum scheint dagegen keinen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität zu haben. Diese blieb trotz Substitutionstherapie auch weiterhin erniedrigt.

Durch die Aufzeichnung von 24h-Langzeit-EKGs und anschließender HRV-Analyse während eines Clonidin-Wachstumshormonstimulationstests bei kleinwüchsigen Kindern sollte zudem die Rolle des zentralen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptors in der Pathogenese des Kleinwuchses untersucht werden.

Erstaunlicherweise kam es nur bei den Kindern mit einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) zu einem erwarteten signifikanten Anstieg der vagal modulierten HRV-Parameter sowie zu einem Absinken des sympathisch modulierten HRV-Parameters LFn. Kinder mit einer GHD zeigten weder einen adäquaten Anstieg der Wachstumshormon-Ausschüttung noch eine Reaktion des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems auf die Clonidingabe. Bei den SGA-Kindern konnte nur ein Anstieg der vagal modulierten Parameter, nicht jedoch ein Abfall der sympathisch modulierten Parameter, gemessen werden.

Es muss daher davon ausgegangen werden, dass der zentrale  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Kleinwuchses, zumindest bei Kindern mit einem idiopathischen Wachstumshormonmangel und evtl. auch bei SGA-Kindern, einnimmt.

## 6 Literaturverzeichnis

Acharya, R.U., Joseph, P.K., Kannathal, N., Choo Min Lim, Suri, J.S. (2006). Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*; 44:1031-1051.

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F.A., Shannon, D.C., Barger, A.C., Cohen, R.J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuations. A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*; 213:220-222.

Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J.B., Snidman, N.C., Shannon, D.C., Cohen, R.J. (1985). Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*; 249:867-875.

Alba-Roth, J., Losa, M., Spiess, Y., Schopohl, J., Müller, O.A. (1989). Interaction of clonidine and GHRH on GH secretion in vivo and in vitro. *Clin Endocrinol*; 30:485-491.

Allolio, B., Schult, H.M. (2010). *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage. Urban & Fischer-Verlag.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. S2-Leitlinie Endokrinologie: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. 11/2008. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/089-0011\\_S2\\_Wachstumshormonmangel\\_im\\_Kindes\\_und\\_Jugendalter.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/089-0011_S2_Wachstumshormonmangel_im_Kindes_und_Jugendalter.pdf) (Stand 01/2014).



Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Kleinwuchs. 01/2010. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-023\\_S1\\_Kleinwuchs\\_01-2010\\_01-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-023_S1_Kleinwuchs_01-2010_01-2015.pdf) (Stand 01/2014).

Aziz, W., Schlindwein, F.S., Wailoo, M., Biala, T., Rocha, F.C. (2012). Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. *Clin Auton Res*; 22:91-97.

Aulakh, C.S., Hill, J.L., Murphy, D.L. (1994). Attenuation of clonidine-induced growth hormone release following chronic glucocorticoid and 5-hydroxytryptamine uptake-inhibiting antidepressant treatments. *Neuroendocrinology*; 59:35-41.

Avery, R., Franowicz, J.C.S., Studholme, C., van Dyck, C.H., Arnsten, A.F.T. (2000). The alpha-2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex and improves accuracy in monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology*; 23:240–249.

Barker, D.J.P., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M.E.J. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J*; 298:564-567.

Barker, D.J.P., Osmond, C., Winter, P.D., Margretts, B., Simmonds, S.J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart diseases. *The Lancet*; 577-580.

Barker, D.J.P., Hales, C.N., Fall, C.H.D., Osmond, C.O., Phipps, K., Clark, P.M.S. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*; 36:62-67.

Barth, J., Schumacher, M., Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor of mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*; 66:802-13.

Benninghoff, A., Drenckhahn, D. (2004). *Anatomie Band 2: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embriologie, Zellbiologie*. 16. Auflage. Urban & Fischer Verlag.

Bosch, N.M., Riese, H., Dietrich, A., Ormel, J., Verhulst, F., Oldehinkel, A.J. (2009). Preadolescents' somatic and cognitive-affective depression symptoms are differentially related to cardiac autonomic function and cortisol: The TRAILS study. *American Psychosomatic Society*; 71:944-950.

Brodde, O. E., Michel, M.C. (1999). Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*; 51(4):651-90.

Buchhorn, R., Geesmann, M., Bürsch, J. (2001). Elektrokardiographische Zeichen der autonomen Imbalance bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern. *Z Kardiologie*; 90:184-190.

Buchhorn, R., Hulpke-Wette, M., Nothroff, J., Paul, T. (2002). Heart rate variability in infants with heart failure due to congenital heart disease: reversal of depressed heart rate variability by propranolol. *Med Sci Monit*; 8:661-666.

Buchhorn, R., Conzelmann, A., Willaschek, C., Störk, D., Taurines, R., Renner, T.J. (2012). Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *ADHD Atten Def Disord*; 4:85-91.

Capalbo, D., Raso, G.M., Esposito, A., Di Mase, R., Barbieri, F., Meli, R., Bruzzese, D., Salerno, M. (2014). Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH Deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol* 2014.

Cameron, N. (2008). *The biology of growth*. Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel.

Carel, J.-C., Ecosse, E., Landier, F., Meguellati-Hakkas, D., Kaguelidou, F., Rey, G., Coste, J. (2012). Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.*; 97:416-425.

Carney, R.M., Freedland, K.E., Miller, G.E., Jaffe, A.S. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*; 53:897–902.

Carskadon, M.A., Cavallo, A., Rosekind M.R. (1989). Sleepiness and nap sleep following a morning dose of clonidine. *Sleep*; 12(4):338-44.

Casadei, B., Moon, J., Johnston, J., Caiazza, A., Sleight, P. (1996). Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise? *J Appl Physiol*; 81:556-564.

Casey, B.J., Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Schubert, A.B., Vauss, Y.C., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., Rapoport, J.L. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 36:374–383.

Chen, W.R., Shi, X.M., Yang, T.S., Zhao, L.C., Gao, L.G. (2013). Protective effects of metoprolol on arrhythmia and heart rate variability in healthy people with 24 hours of sleep deprivation. *J Interv Card Electrophysiol*; 36:267-272.

Christensen, J.H., Toft, E., Christensen, M.S., Schmidt, E.B. (1999). Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*; 145:181–186.

Clark, P.M., Hindmarsh, P.C., Sheill, A.W., Law, C.M., Honour, J.W., Barker, D.J.P. (1996). Size at birth and adrenocortical function in childhood. *Clin Endocrinol*, 45:721-726.

Cooper, W.O., Habel, L.A. Sox, C.M., Chan, K.A., Arbogast, P.G., Cheetham, T.C., Murray, K.T., Quinn, V.P., Stein, C.M., Callahan, S.T., Fireman, B.H., Fish, F.A., Kirshner, H.S., O'Duffy, A., Connell, F.A., Ray, W.A. (2011). ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*; 365(20):2673-2683.

De Bock, F., Jarczok, M.N., Hoffmann, K., Buchhorn, R. (2013). Do our children lose vagus activity? Potential time trends of children's autonomic nervous system activity. *Int J Cardiol*; 170:e30-e32.

De Boer, T. (1995). The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol*; 10:19-23.

Deetjen, P., Speckmann, E.-J., Hescheler, J. (2005). *Physiologie*. 4. Auflage. Urban & Fischer-Verlag.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (2010). *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag.

Devesa J., Arce, V., Lois, N., Tresguerres, J., Lima, L. (1990).  $\alpha_2$ -adrenergic agonism enhances the GH response to GHRH through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*; 71:1581-1588.

Devesa J., Diaz M., Tresguerres J. Arce V., Lima L. (1991). Evidence of  $\alpha_2$ -adrenergic pathways play major role in GH neuroregulation. *J Clin Endocrinol Metab*; 73:251-256.

Eckberg, D.L. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol*; 54:961-966.

Eriksson, E., Edén, S., Modigh, K. (1982). Up- and down- regulation of central postsynaptic alpha 2 receptors reflected in the growth hormone response to clonidine in reserpine-pretreated rats. *Psychopharmacology*; 77:327-331.

Esperer H.D., Mahmoud F.O, von der Emde, J. (1991). Instantaneous and circadian heart rate variability after coronary bypass grafting. *New Trend Arrhyth*; 7:23-34.

Esperer H.D. (1992). Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. Gegenwärtiger Stand und Perspektiven. *Herzschr Elektrophys*; 3:1-16.

Ewing , D. J., Martyn, C. N., Young, R. J., Clarke, B. F. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 8(5):491-498.

Farrell, T.G., Bashir, Y., Cripps T., Malik M., Poloniecki J., Bennett, D., Ward, D., Camm, J. (1991). Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*; 18:687-697.

Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006. URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202\\_00\\_TOC.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm) (Stand 06/2014).

Franowicz, J.S., Kessler, L.E., Dailey Borja, C.M., Kobilka, B.K., Limbird, L.E., Arnsten, A.F.T. (2002). Mutation of the  $\alpha_2A$ -Adrenoceptor Impairs Working Memory Performance and Annuls Cognitive Enhancement by Guanfacine. *The Journal of Neuroscience*; 22(19):8771–8777.

Friedman, B.H., Thayer, J.F. (1998). Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res*; 44:133–51.

- Fukuyama, K., Tanahashi, S., Hamaguchi, T., Nakagawa, M., Shiroyama, T., Motomura, E., Okada, M. (2013). Differential mechanisms underlie the regulation of serotonergic transmission in the dorsal and median raphe nuclei by mirtazapine: a dual probe microdialysis study. *Psychopharmacology*; 229:617-626.
- Gertler, M.M., Garn, S.M., White, P.D. (1951). Young candidates for coronary heart disease. *JAMA*; 147:621-625.
- Glass, I.B., Checkley, S.A., Shur, E., Dawling, S. (1982). The effect of desipramine upon central adrenergic function in depressed patients. *Br J Psychiatry*; 141:372–376.
- Grissom, N.M., Reyes, T.M. (2013). Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behaviour to epigenetics. *International Journal of Developmental Neuroscience*; 31(6):406-414.
- Hayano, J., Yamada, M., Sakakibara, Y., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y., Takata, K. (1990). Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*; 65:84–88.
- Heinonen, K., Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Andersson, S., Kajantie, E., Eriksson, J.G., Wolke, D., Lano, A. (2010). Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: A longitudinal study. *BMC Pediatrics*; 10:91.
- Herdegen, T. (2008). *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. 1. Auflage. Thieme Verlag.
- Heuser, I., Yassouridis, A., Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*; 28:341-356.
- Hiort, O., Danne, T., Wabitsch, M. (2010). *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. 1. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*; 23:477-501.

Hoos, O., Steiner, M., Bösel, T. (2010). Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Kindes- und Jugendalter – Entwicklungsdynamik, gesundheitsprognostische Wertigkeit und Einflussnahme körperlicher Aktivität. *Schriftenreihe der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft*; 196:153-170.

Horstmann, S., Dose, T., Lucae, S., Kloiber, S., Menke, A., Hennings, J., Spieler, D., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M. (2009). Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. *Psychoneuroendocrinology*; 34:238-248.

Hrdlicka, M., Beranova, I., Zamecnikova, R., Urbanek, T. (2008). Mirtazapine in the treatment of adolescent anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatr*; 17:187-189.

Huikuri, H.V., Ylitalo, A., Pikkujämsä, S.M., Ikäheimo, M.J., Airaksinen, J., Rantala, A.O., Lilja, M., Kesäniemi, Y.A. (1996). Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol*; 77:1073-1077.

Isaksson, J., Nilsson, K.W., Nyberg, F., Hogmark, A., Lindblad, F. (2012). Cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*; 46(11):1398-1405.

Jelinek, H.F., Imam, H.M., Al Aubaidy, H., Khandoker, A.H. (2013). Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the framingham risk score in a rural population. *Front Physiol*; 4:186.

Karason, K., Molgaard, H., Wikstrand, J., Sjoström, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*; 83:1242–1247.

Kiess, W., Chernausk, S.D., Hokken-Koelega, A.C.S. (2009). Small for Gestational Age. Causes and Consequences. *Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger*; 13:1-10.

Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T. J., Moss, A. J. - Multicenter Postinfarction Research Group (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 59(4):256-262.

Klinke, R., Pape, H.C., Silbernagl, S. (2005). *Physiologie*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag.

Kohlia, U., Muszkata, M., Sofoworaa, G.G., Harrisb, P.A., Friedmana, E.A., Dupontc, W.D., Scheinind, M., Wooda, A.J.J., Steina, C.M., Kurnika, D. (2010). Effects of variation in the human  $\alpha_{2A}$ - and  $\alpha_{2C}$ -adrenoceptor genes on cognitive tasks and pain perception. *Eur J Pain*; 14(2):154.

Korkushko, O. V., Shatilo, V.B. & Shatilo, T. V. (1991). Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst*; 32(3):191-198.

Lampert, R., Ickovics, J.R., Viscoli, C.J., Horwitz, R.I., Lee, F.A. (2003). Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the beta-blocker heart attack trial. *The American Journal of Cardiology*; 91:137-142.

La Rovere, M.T., Bigger, J.T., Marcus, F.I., Mortara, A., Schwartz, P.J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*; 351:478-484.

Lazzeri, C., La Villa, G., Mannelli, M., Janni, L., Franchi, F. (1998). Effects of acute clonidine administration on power spectral analysis of heart rate variability in healthy humans. *Journal of Autonomic Pharmacology*; 18:307-312.



- Leong, K.S., Mann, P., Wallymahmed, M., MacFarlane, I.A., Wilding J.P.H. (2000). Abnormal heart rate variability in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:628-633.
- Leong, K.S., Mann, P., Wallymahmed, M., MacFarlane, I.A., Wilding J.P.H. (2001). The influence of growth hormone replacement on heart rate variability in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*; 54:819-826.
- Liao, D., Cai, J., Barnes, R.W., Tyroler, H.A., Rautaharju, P., Holme, I., Heiss, G. (1996). Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension – The ARIC study. *Am J Hypertens*; 9:1147-1156.
- Linkowski, P., Mendlewicz, J., Leclercq, R., Brasseur, M., Hubain, P., Golstein, J., Copinschi, G., Van Cauter, E. (1985). The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*; 61(3):429-438.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2006). *Pharmakologie und Toxikologie*. 16. Auflage. Thieme Verlag.
- Makara, G.B., Kiem, D.T., Vizi, E.S. (1995). Hypothalamic  $\alpha_{2A}$ -Adrenoceptors stimulate growth hormone release in the rat. *European Journal of Pharmacology*; 287:43-48.
- Marshall, P. J. Stevenson-Hinde, J. (1998). Behavioral inhibition, heart period, and respiratory sinus arrhythmia in young children. *Dev Psychobiol*; 33(3):283-292.
- Matthews, S.G. (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab*; 13:363-408.
- Mazurak, N., Enck, P., Muth, E., Teufel, M., Zipfel, S. (2011). Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: A review of the literature. *Eur Eat Disord Rev*; 19(2):87-99.

Millan, M.J., Gobert, A., Rivet, J.-M., Adhumeau-Auclair, A., Cussac, D., Newman-Tancredi, A., Dekeyne, A., Nicolas, J.-P., Lejeune, F. (2000). Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of  $\alpha_2$ -adrenergic and serotonin<sub>2C</sub> receptors: a comparison with citalopram. *European Journal of Neuroscience*; 12:1079–1095.

Misra, M., Bredella, A., Tsai, P., Mendes, N., Miller, K.K., Klibanski, A. (2008). Lower growth hormone and higher cortisol are associated with visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 29:385-392.

Moisiadis, V.G., Matthews, S.G. (2014). Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol*; 10: 391-402.

Moisiadis, V.G., Matthews, S.G. (2014). Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*; 10: 403-411.

Morsing, E., Åsard, M., Ley, D., Stjernqvist, K., Marsál, K. (2011). Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*; 127:e874-882.

Müller, M.B., Holsboer, F. (2006). Mice with mutations in the HPA-system as models for symptoms of depression. *Biological Psychiatry*; 59:1104-1115.

Muller, J.E., Ludmer, P.L., Willich, S.N., Tofler, G.H., Aylmer, G., Klangos, I., Stone, P.H. (1987). Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*; 75:131-138.

Murgatroyd, C., Spengler, D. (2011). Epigenetics in early child development. *Frontiers in Psychiatry*; 2(16):1-15.

Muntau, A. C. (2009). *Intensivkurs Pädiatrie*. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag.

- Nolan, J., Batin, P. D., Andrews, R., Lindsay, S. J., Brooksby, P., Mullen, M., Baig, W., Flapan, A. D., Cowley, A., Prescott, R. J., Neilson, J. M., Fox, K. A. (1998). Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: result of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*; 98(15):1510-6.
- Nyberg, C.H., Leonard, W.R., Tanner, S., McDade, T., Huanca, T., Godoy, R.A., Taps Bolivia study team (2012). Diurnal cortisol rhythms and child growth: Exploring the life history consequences of HPA activation among the Tsimane'. *American Journal of Human Biology*; 24:730-738.
- Óvilo, C., González-Bulnes, A., Benítez, R., Ayuso, M., Barbero, A., Perez-Solana, M.L., Barraga, C., Astiz, S., Fernandez, A., Lopez-Bote, C. (2014). Prenatal programming in an obese swine model: sex-related effects of maternal energy restriction on morphology, metabolism and hypothalamic gene expression. *British Journal of Nutrition*; 111: 735–746.
- Paajanen, T.A., Oksala, N.K., Kuukasjarvi, P., Karhunen, P.J. (2010). Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J*; 31:1802-1809.
- Pallanti, S., Bernardi, S., Allen, A., Chaplin, W., Watner, D., DeCaria, C.M., Hollander, E. (2010). Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine. *Journal of Psychopharmacology*; 24:847–853.
- Pettersson, E., Sjölander, A., Almqvist, C., Anckarsäter, H., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H. (2014). Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis. *Journal of child and psychiatry* 2014.
- Phillips, D.I.W., Walker, B.R., Reynolds R.M., Flanagan, D.E.H., Wood, P.J., Osmond, C., Barker, D.J.P., Whorwood, C.B. (2000). Low birthweight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adult from three populations. *Hypertension*; 35:1301-1206.

Phillips, D.I.W., Jones, A. (2006). Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? *J Physiol*; 572(1):45-50.

Ravishankar, C., Zak, V., Williams, I. A., Bellinger, D. C., Gaynor, J. W., Ghanayem, N. S., Krawczeski, C. D., Licht, D. J., Mahony, L., Newburger, J. W., Pemberton, V. L., Williams, R. V., Sananes, R., Cook, A. L., Atz, T., Khaikin, S., Hsu, D. T. (2013). Association of impaired linear growth and worse neurodevelopmental outcome in infants with single ventricle physiology: a report from the pediatric heart network infant single ventricle trial. *J Pediatr*; 162:250-256.

Rikken, B., Wit, J. (1992). Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child*; 67:1277–1280.

Risnes, K.R., Vatten, L.J., Baker, J.L., Jameson, K., Sovio, U., Kajantie, E., Osler, M., Morley, R., Jokela, M., Painter, R.C., Sundh, V., Jacobsen, G.W., Eriksson, J.G., Sorensen, T.I.A., Bracken, M.B. (2011). Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*; 40:647-661.

Rosengren, A., Hawken, S., Ounpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W.A., Ngu Blackett, K.N., Sitthi-Amorn, C., Sato, H., Yusuf, J. - for the INTERHEART investigators (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11.119 cases and 13.648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*; 364:953–962.

Rothschild, M., Rothschild, A., Pfeifer, M. (1988). Temporary decrease in cardiac parasympathic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 18:637-639.

Sävendahl, L., Maes, M., Albertsson-Wikland, K., Borgström, B., Carel, J.-C., Henrard, S., Speybroeck, N., Thomas, M., Zandwijken, G., Hokken-Koelega, A. (2012). Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, the Netherlands and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*; 97:213-217.

Safer, D.L., Darcy, A.M., Lock, J. (2011). Use of Mirtazapine in an adult with refractory anorexia nervosa and comorbid depression: a case report. *Int J Disord*; 44:178-181.

Scahill, L., Chappell, P.B., Kim, Y.S., Schultz, R.T., Katsovich, L., Shepherd, E., Arnsten, A.F.T., Cohen, D.J., Leckman, J.F. (2001). Guanfacine in the treatment of children with tic disorders and ADHD: a placebocontrolled study. *Am J Psychiatry*; 158:1067–1074.

Scharnholtz, B., Weber-Hamann, B., Lederbogen, F., Schilling, C., Gilles, M., Onken, V., Frankhauser, P., Kopf, D., Deuschle, M. (2010). Antidepressant treatment with mirtazapine, but not venlafaxine, lowers cortisol concentrations in saliva: a randomised open trial. *Psychiatry Res.*; 177:109-113.

Schroeder, E.B., Liao, D., Chambless, L.E., Prineas, R.J., Evans, G.W., Heiss, G. (2003). Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension*; 42:1106-1111.

Schüle, C., Baghai, T.C., Eser, D., Zwanzger, P., Jordan, M., Buechs, R., Rupprecht, R. (2006). Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. *Psychopharmacology*; 186:601-611.

Schüle, C., Sighart, C., Henning, J., Laakmann, G. (2006). Mirtazapine inhibits salivatory cortisol concentrations in anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 30:1015-1019.

Schüle, C., Baghai, T.C., Eser, D., Schwarz, M., Bondy, B., Rupprecht, R. (2009). Effects of mirtazapine on dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol plasma concentrations in depressed patients. *Journal of Psychiatric research*; 43:538-545.

Schüle, C., Baghai, T.C., Eser, D., Häfner, S., Born, C., Herrmann, S., Rupprecht, R. (2009). The combined dexamethason/CRH test (DEX/CRH Test) and prediction of acute treatment response in major depression. *PLoS ONE*; 4(1):e324.

Sheps, D.S., Sheffield, D. (2001). Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective. *J Clin Psychiatry*; 62:12–16.

Singh, J.P., Larson, M.G., Tsuji, H., Evans, J.C., O'Donnell, C.J., Levy, D (1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension*; 32:293-297.

Singh, J.P., Larson, M.G., O'Donnell, C.J., Wilson, P.F., Tsuji, H., Lloyd-Jones, D.M., Levy, D. (2000). Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*; 86:309–12.

Small, K.M., Forbes, S.L., Rahman, F.F., Bridges, K.M., Liggett, S.B. (2000). A four amino acid deletion polymorphism in the third intracellular loop of the human  $\alpha_{2C}$ -adrenergic receptor confers impaired coupling to multiple effectors. *J Biol Chem*; 275:23059-64.

Small, K.M., Wagoner, L.E., Levin, A.M., Kardia, S.L., Liggett, S.B. (2002). Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med*; 347:1135–42.

Speer, C.P., Gahr, M. (2009). Pädiatrie. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

Spencer, S.J. (2013). Perinatal programming of neuroendocrine mechanisms connecting feeding behavior and stress. *Frontiers in Neuroscience*; 7(109):1-13.

Spassov, L., Curzi-Dascalova, L., Clairambault, J., Kauffmann, F., Eiselt, M., Medigue, C., Peirano, P. (1994). Heart rate and heart rate variability during sleep in small-for-gestational age newborns. *Pediatr Res*; 35:500-505.

Spinas, G.A., Fischli, S. (2001). *Endokrinologie und Stoffwechsel: Grundlagen und Klinik prägnant und anschaulich dargestellt*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag.

Strang-Karlsson, S., Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Kajantie, E., Paavonen, E.J., Lahti, J., Hovi, P., Heinonen K., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J.G., Andersson, S. (2008). Very low birth weight and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorders in young adulthood: the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry*; 165:1345-1353.

Suri, D., Hindmarsh, P.C., Brain, C.E., Pringle, P.J. (1990). The interaction between clonidine and growth hormone releasing hormone in the stimulation of growth hormone secretion in man. *Clinical Endocrinology*; 33:399-406.

Szymańska, M., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Basta-Kaim, A., Kubera, M., Leśkiewicz, M., Regulska, M., Lasoń, W. (2009). The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and FKBP51 concentration in prenatally stressed rats. *Psychoneuroendocrinology*; 34:822-832.

Tanriverdi, F., Eryol, N.K., Atmaca, H., Unluhizarci, K., Ozdogrut, I., Sarikaya, I., Bayram, F., Kelestimur, F. (2005). The effects of 12 months of growth hormone replacement therapy on cardiac autonomic tone in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*; 62:706-712.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*; 17(3):354-81.

Thayer, J.F., Yamamoto, S.S., Brosschot, J.F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*; 141:122-131.

Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Adamik, P., Hruby, R., Javorka, M., Trunkvalterova, Z., Mokra, D., Javorka, K. (2009). Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorders (ADHD). *Indian J Med Res*; 130:44-50.

Tory, K., Horváth, E., Süveges, Z., Fekete, A., Sallay, P., Berta, K., Szabó, A.J., Tulassay, T., Reusz, G.S. (2004). Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover pilot trial. *Clin Nephrol*; 61:316-323.

Trepel, M., (2008). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag.

Uhde, T.W., Vittone, B.J., Siever, L.J., Kaye, W.H., Post, R.M. (1986). Blunted growth hormone response to clonidine in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*; 21:1081–1085.

Valimaki I. A., Nieminen T., Antila K.J., Southall, D.P. (1988). Heart rate variability and SIDS. Examination of heart rate patterns using an expert system generator. *Ann NY Acad Sci*; 533:228-237.

Van Melle, J.P., de Jonge, P., Spijkerman, T.A., Tussen, J.G.P., Ormel, J., van Veldhuisen, D.J., van den Brink, R.H.S., van den Berg, M.P. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a metaanalysis. *Psychosom Med*; 66:814–22.



Van Ravenswaaij-Arts, C.M.A., Kollée, L.A.A., Hopman, J.C.W., Stoeltinga, G.B.A., van Geijn, H.P. (1993). Heart rate variability. *Annals of Medicine*; 188:436-447.

Velthuis, J.D., Norman, C., Miles, J.M., Bowers, C.Y. (2012). Sex steroids, GHRH, Somatostatin, IGF-I, and IGFBP-1 modulate Ghrelin's dose-dependent drive of pulsatile GH secretion in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*; 97: 4753–4760.

Warner, H.R. and Cox, A. (1962). A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *J Appl Physiol*; 17:349-355.

Weitz, G., Bonnemeier, H., Sufke, S., Wellhörner, P., Lehnert, H., Dodt, C. (2013). Heart rate variability and metabolic rate in healthy young adults with low birth weight. *Am J Cardiovasc*; 3:239-246.

Wolf M. W., Varigos G. A., Hunt D., Sloman J. G. (1978). Sinusarrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Austral*; 2:52.

Yusuf, S., Reddy, S., Ounpuu, S., Anand, S. (2001). Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*; 104:2746–2753.

Zhang, Y., de Peuter, O.R., Kamphuisen, P.W., Karemaker, J.M. (2013). Search for HRV-parameters that detect a sympathetic shift in heart failure patients on beta-blocker treatment. *Frontiers in Physiology*; 4(81):1-9.

Zhou, Y., Xie, G., Wang, J., Yang, S. (2012). Cardiovascular risk factors significantly correlate with autonomic nervous system activity in children. *Can J Cardiol*; 28:477-482.

# Anhang

## **Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Reiner Buchhorn, für die vorzügliche Betreuung, die stets prompte Beantwortung meiner Fragen, die Bereitstellung von Literatur und Material und die immer neuen Anregungen, die zu dieser Arbeit geführt haben.

Zudem danke ich den „Mädels“ aus dem Sekretariat, die mir stapelweise Akten aus dem Archiv herausgesucht haben.

Ich danke allen Ärzten und Krankenschwestern der Kinderklinik in Bad Mergentheim, die mir eine unvergessliche PJ-Zeit beschert und mir die Pädiatrie nahe gebracht haben. Ihr seid super!

Meinen Eltern danke ich für deren Rückhalt und die leckeren Mahlzeiten in den Schreibpausen - danach konnte es wieder gestärkt weitergehen.

Meiner Verlobten Steffi, die den roten Korrekturstift zur Hand genommen hat, um Schreibfehler auszumerzen. Dicker Knutsch!

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die während der stressigen Prüfungsphasen mein autonomes Nervensystem in der Balance gehalten haben.

Meinem Patenonkel Rolando danke ich für das Auffüllen meiner chronisch leeren Studentenkasse - der ein oder andere Bocksbeutel wurde auf sein Wohl getrunken.

Zu guter Letzt danke ich der Universität Würzburg für die sieben schönen Jahre im Frankenland. Immer wieder komme ich gerne in meine zweite Heimat zurück und schwelge in Erinnerungen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität Würzburg bekannt ist, ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und übernommene Inhalte eindeutig gekennzeichnet habe. Die Gelegenheit zum Promotionsvorhaben habe ich nicht kommerziell vermittelt bekommen. Insbesondere habe ich nicht eine Person oder Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer, bzw. Betreuerinnen, für die Anfertigung von Dissertationen sucht.

Ich erkläre hiermit, dass ich die Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis eingehalten habe.

Diese Dissertation wurde bisher nicht, auch nicht in Teilen, einer anderen Fakultät vorgelegt. Zudem habe ich bis zu dem heutigen Zeitpunkt keinen akademischen Grad erworben, oder zu erwerben versucht, bzw. wurde mir kein akademischer Grad entzogen.

Gegen mich wurde noch kein strafrechtliches Ermittlungsverfahren, oder ein Disziplinarverfahren eingeleitet.

**Kernen, 30.11.2016**

**Sebastian Meint**