Wachstum und chronische Erkrankungen

Leena Patel

University of Manchester, Central Manchester und Manchester Children's University Hospitals,
Manchester, Grossbritannien

Schlüsselwörter

Erworbene Wachstumshormonresistenz · Aufholwachstum · Mukoviszidose · Morbus Crohn · juvenile idiopathische Arthritis · verzögerte Pubertät · Wachstumsstörung · Skelettwachstum · somatisches Wachstum

Zusammenfassung

Viele chronische Erkrankungen gehen mit Wachstumsstörungen einher. Mukoviszidose, Morbus Crohn und juvenile idiopathische Arthritis sind chronische Erkrankungen, die im Kindesalter relativ häufig auftreten und mit erheblichen Wachstumsstörungen in Zusammenhang stehen. Während eine Wachstumsstörung die erste Manifestation einer Erkrankung sein kann, ist das Wachstumsverhalten darüber hinaus ein nützliches Mass für den Schweregrad der Krankheit und das Ansprechen einer Behandlung. Der resultierende Kleinwuchs kann, abgesehen von seinem diagnostischen Wert, für die Betroffenen nicht nur inakzeptabel sein, sondern sich bei Patienten mit Erkrankungen, wie z.B. Mukoviszidose, auch nachteilig auf die physische Gesundheit auswirken. Wachstumsstörungen bei Kindern mit chronischen Erkrankungen stehen in Zusammenhang mit einer Störung der GH-IGF-1-Achse und entstehen in erster Linie durch Mangelernährung, chronische Entzündung und Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden. Mangelernährung hat eine starke Anpassung des endokrinen Systems zur Folge, die darauf ausgerichtet ist, Energie zu sparen, den Wachstums- und Fortpflanzungsprozessen Stoffe zu entziehen, und alternative Energiequellen für die äusserst wichtige Homöostase des Körpers bereitzustellen. Zwar wird Mangelernährung durch chronische Entzündungsprozesse noch verschlimmert, aber proinflammatorische Zytokine, wie beispielsweise Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor- α und Interleukin-1 β , wirken sich auch unabhängig von der Ernährung durch die Störung der GH-IGF-Achse und die direkte Beeinflussung der Chondrogenese der ephiphyseären Wachstumszone negativ auf das Wachstum aus. Die aufgrund ihrer entzündungshemmenden und

immunsuppressiven Eigenschaften bei einigen chronischen Erkrankungen eingesetzten Kortikosteroide stören diese wachstumsregulierenden Mechanismen noch zusätzlich. Die wachstumshemmenden Prozesse verlangsamen wahrscheinlich die Seneszenz der Wachstumsfuge, so dass bei Genesung von der chronischen Erkrankung und Absetzen der Kortikosteroidbehandlung ein Aufholwachstum möglich ist. Die an Patienten mit Wachstumsstörungen durchgeführten Studien zum rekombinanten humanen Wachstumshormon (rhGH) deuten sowohl auf eine Verbesserung des Längenwachstums als auch auf Nutzwirkungen bezüglich der Körperzusammensetzung und des klinischen Verlaufs hin. Die Studien waren jedoch von relativ kurzer Dauer, so dass die langfristige Nutzwirkung und Sicherheit von rhGH, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikosteroiden, noch zu bewerten sind.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Einleitung

Chronische Erkrankungen wirken sich negativ auf das Wachstum aus und die dadurch verminderte Körperhöhe kann je nach Art und Verlauf der Erkrankung vorübergehender oder dauerhafter Natur sein (Tabelle 1). Die häufig mit chronischen Krankheiten einhergehende Verzögerung der Pubertät kann die Störung des Längenwachstums noch verstärken. Abweichungen vom normalen Wachstumsverhalten können, z.B. bei Zöliakie, Morbus Crohn [1, 2] und renal-tubulärer Azidose, die ersten Anzeichen einer Erkrankung sein. Die regelmässige Aufzeichnung von Körperhöhe bzw. Körperlänge und Gewicht, dargestellt in den üblichen Wachstums- und Gewichtskurven, ist bei Kindern mit chronischen Krankheiten unerlässlich, um Wohlbefinden, Krankheitsaktivität, unerwünschte Nebenwirkungen und das Ansprechen auf eine Behandlung zu überprüfen.

Behandlungsschritte haben die natürliche Verlaufsgeschichte vieler Erkrankungen verändert, die Morbidität gesenkt und die Überlebenschancen verbessert. Bei langfristiger

Tabelle 1. Chronische Erkrankungen, die mit Wachstumsverzögerung assoziiert werden

Mukoviszidose
Zöliakie
Morbus Crohn
Chronische Lebererkrankung
Juvenile idiopathische Arthritis
Chronische Niereninsuffizienz
Renal-tubuläre Azidose
Kongestive Herzinsuffizienz (grosser Ventrikel-Septum-Defekt)
Zyanotische Herzkrankheit (Fallot-Tetralogie)
HIV-Infektion
Asthma
Atopische Dermatitis
Chronische hämolytische Anämie (Thalassämia major)
Langzeitbehandlung mit Methylphenidat

Remission der Grunderkrankung sind die Outcomes bezüglich des Wachstums und die Chancen, eine normale Erwachsenengrösse zu erreichen, gut. Bei Kindern mit hartnäckiger Erkrankung wird zunehmend hervorgehoben, dass Wachstumsstörung, Kleinwuchs, verzögerte Pubertät und eine verminderte Erwachsenengrösse sowohl physisch als auch psychisch problematisch sind. Diese Publikation enthält die derzeitigen Erkenntnisse auf dem Gebiet der allgemeinen Pathophysiologie von Wachstumsstörungen bei chronischen Erkrankungen und einigen der wichtigsten Krankheiten, die mit erheblichen Wachstumsstörungen einhergehen.

Die Pathophysiologie von Wachstumsstörungen bei chronischen Erkrankungen

Erworbene Wachstumshormonresistenz

Das Wachstum im Kindesalter wird hauptsächlich durch das Wachstumshormon (growth hormone, GH) und insulin-ähnliche Faktoren (insulin-like growth factors, IGFs) geregelt. Wachstumsstörungen bei Kindern mit chronischen Erkrankungen sind mit einer relativen GH-Resistenz verbunden, die sich spontan oder nach Stimulation durch normale oder hohe GH-Konzentrationen im Blutserum bei gleichzeitig niedrigen IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen zeigt [3, 4]. Die GH-Resistenz äussert sich ferner im IGF-1-Generationstest bei Kindern mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) durch einen relativ geringen Anstieg der IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration (31 bzw. 14%) verglichen mit den altersentsprechenden Kontrollgruppen (85 bzw. 73%) [4]. Die Hauptfaktoren, die bei Kindern mit chronischen Erkrankungen zu einer Störung der GH-IGF-1-Achse führen, sind Mangelernährung, chronische Entzündung, und Kortikosteroidbehandlung.

Mangelernährung

Mangelernährung tritt bei chronischen Erkrankungen häufig auf und entsteht durch mehrere miteinander in Zusammen-

hang stehende Faktoren, wie z.B. Anorexie, eingeschränkte Nährstoffaufnahme, Malabsorption und einen ungedeckten erhöhten Energiebedarf. Ein längerfristiger Mangel an Makronährstoffen hat Anpassungsmechanismen zur Folge, die darauf ausgerichtet sind, Energie zu sparen, den Wachstums- und Fortpflanzungsprozessen Stoffe zu entziehen und der äusserst wichtigen Homöostase des Körpers alternative Energiequellen bereitzustellen. Die relative GH-Resistenz ist eine Folge dieser Anpassungsmechanismen und sowohl die IGF-1- als auch die IGFBP-3-Konzentration korreliert bei chronischen Erkrankungen mit dem Ernährungsstatus [3]. Der Energiemangel hat ferner eine inhibitorische Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und führt möglicherweise durch eine herabgesetzte Aktivität des GnRH-Pulsgenerators im Hypothalamus zu einer Verminderung der pulsatilen Sekretion des Gonadotropins, was wiederum die Verzögerung der pubertären Entwicklung erklärt [5].

Hauptregulator des Körpergewichts und Signal für die Energiespeicher ist das Leptin, von dem angenommen wird, dass es als Modulator fungiert, der den Ernährungsstatus auf der Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse mit den neuroendokrinen Funktionen verbindet [6]. Bei mangelernährten Kindern sind die zirkulierenden Leptinkonzentrationen niedrig und korrelieren mit niedrigen Insulin- und IGF-1-Konzentrationen [7]. Neben ihrem Einfluss auf die GH-IGF-1-Achse und die Sekretion von Gonadotropin löst die niedrige zirkulierende Leptinkonzentration möglicherweise die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Adrenalinachse und die Erhöhung der Kortisolwerte aus [8]. Erhöhte Kortisolwerte erleichtern in Kombination mit niedrigen Insulin- und hohen GH-Konzentrationen die Umstellung vom Kohlenhydrat- zum Fettstoffwechsel, indem sie die Mobilisierung von Fettsäuren, die Proteolyse und die Glukoneogenese verbessern. Die Hyperkortisolämie kann durch Hemmung der IGF-1-abhängigen Wirkungen des GHs ebenfalls zu einer mit Mangelernährung assoziierten Wachstumsstörung beitragen [7]. Diese aufgrund chronischer Mangelernährung erfolgenden Anpassungen des endokrinen Systems sind bei Wiederherstellung eines adäquaten Ernährungszustands teilweise reversibel. Für eine Verbesserung des Längenwachstums bedarf es jedoch einer nachhaltigen Gewichtszunahme.

Chronische Entzündung

Eine chronische Entzündung liegt der Pathophysiologie zahlreicher chronischer Erkrankungen zu Grunde. Der daraus resultierende Gewebeschaden löst eine Reihe von Ereignissen aus, u.a. gesteigerten Energieverbrauch, Fettmobilisierung, Proteolyse, negative Stickstoffbilanz, Glukoneogenese, Anorexie und Gewichtsverlust. Eine Wachstumsstörung entsteht selbst bei entsprechender Nahrungssupplementierung, eine Tatsache, welche die direkte modulatorische Wirkung des Entzündungsprozesses auf die Integrität der GH-IGF-1-Achse und die Wachstumsfuge hervorhebt [9, 10]. In Tiermodellen gelang es, einige der Mechanismen, die diesen Zusammenhängen zugrunde liegen, zu enträtseln [11–14].

Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) spielen bei der Modifikation der

Immunreaktion auf Gewebeverletzungen und der Aufrechterhaltung der chronischen Entzündungsreaktion eine Schlüsselrolle. Kinder mit JIA [11], chronisch entzündlicher Darmerkrankung [16, 17] und Mukoviszidose [3, 18] weisen neben hohen Konzentrationen an diesen proinflammatorischen Zytokinen, die mit der Krankheitsaktivität korrelieren [15, 16], niedrige IGF-1- und IGFBP-3-Werte auf.

Bei Ratten mit experimenteller Kolitis lässt sich in Verbindung mit erhöhten IL-6-Konzentrationen ein geringeres Längenwachstum [12] beobachten, und sobald das zirkulierende IL-6 durch Antikörper blockiert wird, eine erhebliche Wachstumssteigerung feststellen. Transgene Mäuse, bei denen ab Geburt eine chronische Überexpression von IL-6 vorliegt, weisen trotz normaler Nahrungsaufnahme ebenfalls ein deutlich geringeres Wachstum und eine verzögerte Pubertät auf [11]. Bei diesen Tieren wurde, ähnlich wie bei Kindern mit chronischen Entzündungen, eine GH-Resistenz mit normalen oder hohen GH-Konzentrationen bei gleichzeitig niedrigen IGF-1- und IGFBP-3-Werten festgestellt. Das zirkulierende IGF-1 und IGFBP-3 steht dabei in einer reziproken Beziehung zu den IL-6-Werten. Diese Krankheitsmodelle lassen darauf schliessen, dass eine niedrige Konzentration des zirkulierenden IGFBP-3 auf IL-6-induzierte Proteasen und eine gesteigerte Proteolyse zurückzuführen ist. Während die Folgen hiervon eine verkürzte Halbwertszeit und eine schnellere Clearance von IGF-1 sind, könnten niedrige IGF-1-Werte auch durch eine verringerte hepatische Synthese aufgrund einer Downregulation des GH-Rezeptors hervorgerufen werden [11, 13]. Da das GH-bindende Protein durch proteolytische Spaltung des GH-Rezeptors gebildet wird, sind niedrige GHBP-Werte bei einer GH-Resistenz infolge einer chronischen Entzündung ein weiterer stellvertretender Beleg für einen GH-Rezeptor-Defekt bei den Kindern [19]. Bei einer in vitro in Hepatozyten durchgeführten Downregulation der GH-induzierten Expression des GH-Rezeptorgens werden IL-1 und TNF- α ebenfalls in die Fehlregulation des GH-IGF-1-Systems miteinbezogen [20]. Es gibt ferner gewisse experimentelle Belege für die Annahme, dass diese Zytokine lokal auf die epiphysäre Wachstumsfuge wirken.

Die synergetische Wirkung von IL-1 β und TNF- α unterbricht bei Rattenfeten das Längenwachstum des Mittelfussknochens, indem sie die Proliferation von Chondrozyten verhindert und Apoptose hervorruft. Diese Effekte lassen sich teilweise durch IGF-1, Anti-IL-1 β oder Anti-TNF- α rückgängig machen [21].

Kortikosteroidbehandlung

Die Nutzwirkungen von Kortikosteroiden als Immunsuppressiva und entzündungshemmende Mittel bei der Behandlung chronischer Erkrankungen sind, insbesondere bei der Langzeitverabreichung von supraphysiologischen Dosen, mit Nebenwirkungen auf das Wachstum verbunden [22]. Die Mechanismen, die zu einer Wachstumsstörung führen, sind komplex und beinhalten eine Unterbrechung der GH-IGF-Achse auf diversen Ebenen, direkte Wirkungen auf die epiphysäre Wachstumsfuge sowie einen inhibitorischen Effekt auf die Gonadotropin-Sekretion und die Produktion von Nebennierensteroiden [23].

Durch eine Behandlung mit rekombinantem humanem GH (rhGH; 43 μ g/kg/Tag) lässt sich eine Wachstumsstörung, die auf eine Kortikosteroidbehandlung zurückzuführen ist, teilweise beheben [24]. Die retrospektive Analyse von 83 Patienten, die an der National Cooperative Growth Study teilnahmen und über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten mit Kortikosteroiden behandelt wurden (durchschnittlich 0,5 mg/kg Prednisonäquivalent pro Tag), ergab zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung Kleinwuchs (mittlere Körperhöhe -3,7 SDS) und Wachstumsstörung (mittlere Wachstumsgeschwindigkeit 3 cm/Jahr) [24]. Eine rhGH-Behandlung führte zu höheren IGF-1- und IGFBP-3-Werten sowie einer Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten 2 Jahren (durchschnittlich 6,3 cm/Jahr) [24]. Obwohl nur bei einem Patienten in dieser Gruppe eine vorübergehende Hyperglykämie auftrat, bedarf die Anwendung von rhGH bei Kindern, die eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden erhalten, einer sorgfältigen Evaluierung hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen auf den Kohlenhydrathaushalt, immunstimulierender Effekte und onkogenem Potenzial [24].

Aufholwachstum

Die Möglichkeit des Aufholwachstums besteht, wenn die zu Grunde liegenden wachstumshemmenden Bedingungen unterdrückt oder modifiziert werden können. Aufholwachstum bedeutet ein beschleunigtes Längenwachstum und eine Normalisierung der Körperhöhe in Richtung der genetisch durch die Eltern bestimmten Zielgrösse. Abhängig davon, ob die erreichte Endgrösse innerhalb oder unterhalb des genetischen Zielbereichs liegt, der von der mittleren Körperhöhe der Eltern bestimmt wird, spricht man von vollständigem oder unvollständigem Aufholwachstum [25]. Das Ausmass der Wachstumsstörung und damit der Grad und die Dauer des Aufholwachstums werden von folgenden Faktoren bestimmt: Art der chronischen Erkrankung, Alter bei Einsetzen der Erkrankung, Alter bei Diagnose, Grad und Dauer der Krankheitsaktivität, Art und Erfolg der Interventionen, Knochenreife und Stadium der Pubertätsentwicklung. Die erreichte Erwachsenengrösse wiederum hängt vom Schweregrad der Wachstumsstörung in der aktiven Krankheitsphase, dem Ausmass des Aufholwachstums nach Remission sowie dem zeitlichen Verlauf und der Progression der Pubertät ab.

Man nimmt an, dass das Aufholwachstum auf Veränderungen in der epiphysären Wachstumsfuge beruht [26]. Das Längenwachstum entsteht durch endochondrale Ossifikation der langen Knochen und Wirbel, bei der Knorpel gebildet und im Rahmen von Remodeling-Prozessen an der Wachstumsfuge in Knochen umgebaut werden. Die Chondrogenese umfasst die Proliferation und Hypertrophie der Chondrozyten der Wachstumsfuge und die Synthese der Knorpelmatrix. Sie wird sowohl von systemischen endokrinen als auch lokal wirkenden parakrinen Wachstumsfaktoren reguliert, wobei IGF-1 sowohl als systemisch endokriner als auch als lokal parakriner Wachstumsfaktor wirkt [27]. Mit zunehmendem Alter sinkt die Wachstumsgeschwindigkeit in Verbindung mit funktionellen und strukturellen Veränderungen der Wachstumsfuge. Die Ge-

schwindigkeit der Chondrozyten-Proliferation, die Anzahl der Chondrozyten und die Höhe der Wachstumsfuge nehmen kontinuierlich ab, bis das Längenwachstum schliesslich mit Ossifikation der Wachstumsfuge aufhört [28]. Bei dieser Verringerung der Wachstumsgeschwindigkeit handelt es sich wahrscheinlich um einen programmierten, intrinsischen Mechanismus der Wachstumsfuge, der auch als «Seneszenz der Wachstumsfuge» bezeichnet wird [29]. Aktuelle an Kaninchen durchgeführte Untersuchungen lassen vermuten, dass die Chondrozyten im Zwischenraum der Wachstumsfuge als Sammelbecken für Stammzellen dienen, wobei sowohl die Zahl der Zellen als auch ihre proliferative Kapazität im Laufe der Zeit schrittweise abnimmt [30]. Chronische Krankheiten, Entzündungen und Kortikosteroidbehandlung unterdrücken die Depletion und Proliferation der Zellen und erhalten so die Population und proliferative Kapazität der Chondrozyten im Zwischenraum. Dadurch wird die Seneszenz der Wachstumsfuge verlangsamt und nach Beseitigung der wachstumshemmenden Bedingungen kann ein Aufholwachstum stattfinden [26]. Da das Knochenalter die Skelettreife anzeigt, dient es als stellvertretender Marker für die Seneszenz der Wachstumsfuge und verhält sich reziprok zum linearen Wachstumspotenzial. Ein verzögertes Knochenalter ist ein guter Prädiktor für Aufholwachstum [26].

Spezifische chronische Erkrankungen, die mit einer erheblichen Wachstumsstörung assoziiert sind

Mukoviszidose

Mukoviszidose ist die in den Industrienationen am häufigsten auftretende autosomal rezessive Erkrankung. Bei der Mukoviszidose handelt es sich um eine chronisch progressive Multisystemerkrankung, die sich auf die exokrinen Drüsen, in erster Linie die Drüsen des Respirationstrakts, die Bauchspeicheldrüse und die Schweißdrüsen auswirkt. Die Patienten leiden an chronischen Atemwegsinfektionen und -entzündungen, Pankreasinsuffizienz, eingeschränkter Lebensqualität und einer verringerten Lebenserwartung. Malabsorption, Anorexie und unzureichende Nährstoffaufnahme bei gleichzeitig erhöhtem Nährstoffbedarf führen zu Mangelernährung. Die Gewichtszunahme und das Längenwachstum sind bei den betroffenen Kindern ab der Geburt bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gering, und die Gedeihstörung zählt nach der Neugeborenenperiode zu den klassischen Symptomen der Mukoviszidose [31]. Laut den in der «National Cystic Fibrosis Patient Registry» enthaltenen Daten weisen ca. 40% der betroffenen Säuglinge zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Gewicht und eine Körperlänge unterhalb der 5. Perzentile auf [31]. Dank therapeutischer Interventionen nach der Diagnosestellung und dem damit verbundenen Aufholwachstum ist der Prozentsatz der Betroffenen, die im Alter von 2 Jahren immer noch ein Gewicht und eine Körperlänge unter der 5. Perzentile aufweisen, niedriger (20–25%). Trotz aggressiver Behandlungsmethoden leiden Mukoviszidose-Patienten jedoch während ihrer gesamten Kindheit unter gewissen Wachstumsdefiziten [31, 32]. Aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung und der mit

dem Alter zunehmenden Morbidität ist die Wachstumsstörung darüber hinaus in der Adoleszenz ausgeprägter. Diese Tatsache geht mit einer Verzögerung der Skelettentwicklung um bis zu 24 Monate und, bei manchen Patienten, mit einer Verzögerung der Pubertätsentwicklung einher [32]. Das spätere Einsetzen des pubertären Wachstumsschubs zeigt sich durch eine Verzögerung des Zeitpunkts der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit von 9–10 Monaten bei männlichen und 10–14 Monaten bei weiblichen Patienten [33, 34]. Je später der Wachstumsschub einsetzt, desto geringer die maximale Wachstumsgeschwindigkeit, so dass bei Patienten mit stark verzögerter Pubertät kein signifikanter Wachstumsschub mehr festzustellen ist [33]. Die Erwachsenengrösse dieser Patienten ist folglich signifikant beeinträchtigt, und eine in Grossbritannien an männlichen und weiblichen Mukoviszidose-Patienten durchgeführte Querschnittstudie ergab eine Erwachsenengrösse von –1 bzw. –0,5 SDS unter der Bezugspopulation [32].

Aggressive Ernährungsinterventionen mit hochkalorischer, fettreicher Kost und eine Behandlung mit hochdosiertem Pankreasenzym wirkten sich zwar positiv auf Wachstum und Überlebenschancen aus, erwiesen sich aber für eine Normalisierung von Gewicht und Körperhöhe als nicht ausreichend [35]. Ausserdem setzte bei 20% der Mädchen mit Mukoviszidose die Menarche ein, obwohl ihr Körperfettanteil unter der für die Menarche entscheidenden Grenze von 17% lag und sie weniger als 47,8 kg wogen. Diese Beobachtungen unterstreichen, dass Mangelernährung nicht der einzige Faktor ist, der bei Mukoviszidose-Patienten zu Wachstumsstörung und verzögerter Pubertät beiträgt. Die Auswirkung von Mangelernährung und chronischer Entzündung auf das Wachstum wird ferner durch folgende Faktoren beeinflusst: das Alter bei Diagnose und die Art der Diagnose, das Vorliegen eines Mekonium-Ileus und die Notwendigkeit einer Operation, die Art der therapeutischen Massnahmen (z.B. Behandlung mit oralen/inhalativen Kortikosteroiden und diätetische Massnahmen) sowie zusätzliche Krankheiten, wie Insulinmangel und Leberfunktionsstörungen. Kinder, bei denen die Diagnose im Rahmen des Neugeborenen-Screening erfolgt, weisen ein besseres Wachstum auf als Kinder, bei denen die Diagnose aufgrund einer positiven Familienanamnese oder klinischer Symptome gestellt wird (mittleres Alter bei Diagnosestellung 13 Wochen vs. 100 Wochen) [37]. Verglichen mit Kindern, bei denen die Erkrankung im Rahmen des Neugeborenen-Screenings vor der 12. Lebenswoche und vor der Manifestation von Symptomen diagnostiziert wird, liegt bei Patienten mit Mekonium-Ileus, bei denen ein operativer Eingriff erforderlich ist, von Geburt an eine signifikante Wachstumsstörung vor, und das mittlere Gewicht und die mittlere Körpergrösse dieser Patienten liegt über alle Altersgruppen hinweg im Bereich um die 30. Perzentile [38].

Die Aufzeichnung individueller Messreihen bei Kindern mit Mukoviszidose bietet Längsschnittdaten zu Wachstumsunterschieden und belegt, dass Zeiten mit Gewichtsverlust und Wachstumsstörungen in einem engen Zusammenhang mit unerwünschten klinischen Ereignissen stehen (hauptsächlich respiratorische Exazerbationen und Komplikationen im Magen-/Darmbereich) [39]. Erwartungsgemäss wirken sich der Schwere-

grad der Lungenerkrankung und die Besiedelung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* negativ auf das Wachstum und das Einsetzen der Pubertät aus [33]. Der beobachtete Zusammenhang zwischen der Fläche unter der Kurve (area under curve, AUC) des Plasmainsulins (intravenöser Glukosetoleranztest) und der Wachstumsgeschwindigkeit sowie der IGFBP-3-Konzentration im Blutserum weist darauf hin, dass eine sinkende Insulinsekretion ein weiterer Faktor ist, der sich durch Störung der GH-IGF-1-Achse negativ auf das Wachstum auswirkt [40].

Bei Patienten mit Mukoviszidose stehen Gewichtszunahme und Wuchs in engem Zusammenhang mit der Lungenfunktion [41], und eine unzureichende Gewichtszunahme sowie geringes Längenwachstum wirken sich stark auf die körperliche Gesundheit, die Überlebenschancen und die Effektivität der Behandlung aus. Bei diesen Patienten wurden in Zusammenhang mit der GH-Resistenz die anabolen und wachstumsfördernden Wirkungen des rekombinanten humanen IGF-1 (rhIGF-1) und der rhGH-Behandlung untersucht. Eine placebokontrollierte Studie, welche die Behandlung mit rhIGF-1 über einen Zeitraum von 6 Monaten bei 7 Mukoviszidose-Patienten untersuchte, ergab eine Erhöhung des IGF-1-Werts, wobei sich die Behandlung jedoch nicht auf das Längenwachstum bzw. die Gewichtszunahme auswirkte [42]. Die Tendenz dieser Behandlung, Hypoglykämie hervorzurufen, könnte sich bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz als vorteilhaft, bei Patienten mit normaler Glukosehomöostase jedoch als schädlich erweisen.

Eine rhGH-Behandlung bietet bei Kindern mit Mukoviszidose die Möglichkeit, das Längenwachstum und die Gewichtszunahme zu steigern und so die Lungenfunktion zu verbessern und die Progression der Erkrankung zu verzögern. Einige randomisierte Studien, in denen Betroffene über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren mit rhGH behandelt wurden, berichteten bei präpubertären Kindern mit Mukoviszidose über Verbesserungen des Gewichts und der Körperhöhe [43–45]. Die erste randomisierte, kontrollierte Studie mit einer Studiendauer von 12 Monaten wurde an 19 präpubertären Patienten durchgeführt, deren Körperhöhe und Gewicht bei Einschluss in die Studie trotz entsprechender Kalorienaufnahme maximal auf der 10. Perzentile lag. Diese Studie belegte bei den Patienten, die mit einer rhGH-Tagesdosis von 0,43 µg/kg Körpergewicht behandelt wurden, eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit (8,1 vs. 3,8 cm/Jahr), eine schnellere Gewichtszunahme (4,5 vs. 2,1 kg/Jahr) und einen stärkeren Zuwachs der fettfreien Muskelmasse (4,7 vs. 2,1 kg/Jahr) [43]. Eine randomisierte Crossover-Studie zur rhGH-Behandlung mit einer Studiendauer von 6 Monaten, die an 10 Kindern [45] durchgeführt wurde, und eine randomisierte Crossover-Studie mit einer Studiendauer von 12 Monaten, in der 61 Patienten [44] eingeschlossen waren, zeigten ähnliche Ergebnisse. Eine retrospektive Untersuchung von Jugendlichen in der Pubertät (25 Patienten, von denen 13 über einen Zeitraum von 12 Monaten eine rhGH-Tagesdosis von 0,43–0,5 µg/kg Körpergewicht verabreicht wurde) ergab bei den behandelten Jugendlichen ein verbessertes Längenwachstum und eine verbesserte Gewichtszunahme [46]. Das bei rhGH-Behandlung verbesserte Wachstum und der Zuwachs an fettfreier Muskelmasse ist möglicherweise auf einen verbesserten Eiweiss-

abbau und eine effizientere Proteinkinetik im Körper zurückzuführen [43]. Zwar verbesserte sich unter rhGH-Behandlung die Belastungstoleranz [45] und die Zahl der Krankenhauseinweisungen [44, 46] und ambulanten intravenösen Antibiotikabehandlungen [43] nahm ab, aber die in diesen Studien beschriebenen Wirkungen der rhGH-Behandlung auf die Lungenfunktion und den klinischen Zustand sind nicht konsistent, ein Umstand, der sich möglicherweise durch die relativ kurze Behandlungsdauer und das unterschiedliche Management der Patienten in den diversen medizinischen Zentren erklären lässt. Keiner der an diesen Studien teilnehmenden Patienten entwickelte während der rhGH-Behandlung einen Diabetes mellitus [43, 45]. Die möglichen Nutzwirkungen der rhGH-Behandlung hinsichtlich Lungenerkrankung, Körperzusammensetzung, Knochendichte, Erwachsenengrösse, Lebensqualität und Überleben, sowie die Kosten und die Sicherheit einer solchen Behandlung, insbesondere in Bezug auf die Glukosetoleranz, sollten in Langzeitstudien eruiert und belegt werden.

Morbus Crohn

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind die beiden häufigsten chronischen entzündlichen Darmerkrankungen bei Kindern. Bei Morbus Crohn wirkt sich die Entzündung häufig auf den Dünn- bzw. Dickdarm aus, kann aber auch den gesamten Magen-Darmtrakt betreffen, während sie bei der Colitis ulcerosa auf den Dickdarm beschränkt ist. Zu den klassischen Symptomen zählen chronische Diarrhoe, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust, wobei bei Colitis ulcerosa normalerweise blutige Diarrhoe auftritt. Bei beiden Erkrankungen gehen der Diagnosestellung häufig eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit und eine verlangsamte Gewichtszunahme voraus. Nach Diagnosestellung und Behandlungsbeginn leiden Kinder mit Morbus Crohn häufig unter einer Wachstumsstörung, während dies bei Kindern mit Colitis ulcerosa eher selten der Fall ist [2, 47]. Eine grosse populationsbasierte Untersuchung an Kindern mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ergab einen SDS-Wert für die Körperhöhe von –0,5 bzw. –0,1 und bei 13 bzw. 3% der betroffenen Kinder lag die Körperhöhe zum Zeitpunkt der Diagnose unter der 3. Perzentile [46]. Bei Morbus Crohn kann die Wachstumsstörung sowohl vor den Darmsymptomen als auch vor einem Gewichtsverlust auftreten, und die pathologische Bedeutung der Wachstumsstörung als alleinige erste Manifestation der Erkrankung sollte daher nicht unterschätzt werden [1]. Ein verzögertes Einsetzen und ein langsamerer Verlauf der Pubertät werden besonders häufig bei präpubertären Patienten mit aktiver Erkrankung oder häufigen Rückfällen beobachtet.

Wachstumsdefizite und eine Verzögerung der Pubertät sind auch bei entsprechender Kalorienaufnahme nicht völlig reversibel. Die unkontrollierte Entzündungsreaktion des Darms spielt neben der Mangelernährung eine entscheidende Rolle in der Ätiologie der Wachstumsstörung. Zu den weiteren Faktoren, die ebenfalls zur Ätiologie der Wachstumsstörung beitragen, zählt die Symptombdauer vor Diagnose und somit eine verspätete Diagnose sowie der Schweregrad und der Ort der Erkrankung und hier insbesondere das Jejunum [2, 47]. Defizite in der erreichten Erwachsenengrösse werden bei bis zu

einem Drittel der Patienten beobachtet [48] und sind nachweislich mit der Körpergrösse bei Diagnosestellung und dem Vorliegen einer Erkrankung im Jejunum verbunden [48]. Polymorphismen des *NOD2*-Gens sind zwar unabhängige Risikofaktoren, die eine Prädisposition für Morbus Crohn begünstigen und mit dem Schweregrad der Erkrankung, einer Beteiligung des Ileums und der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs assoziiert werden, scheinen aber nicht direkt mit einer Wachstumsstörung verbunden zu sein [49].

Zu den Behandlungsstrategien, die darauf ausgerichtet sind, Entzündungen zu unterdrücken und den Ernährungsstatus zu verbessern, zählen die enterale Ernährung mit einer hochmolekularen (polymeren) Sondenkost bei ausgedehnter Erkrankung, die Darmresektion bei lokalisierter Erkrankung und der monoklonale Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab. Diese Behandlungsstrategien führen zu höheren zirkulierenden IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen [17, 50, 51] und einer Akzeleration des Längenwachstums [17, 52]. Erfolgen die Interventionen vor der Pubertät oder in der Frühpubertät, so sind ein Aufholwachstum und eine Verbesserung bezüglich der Endgrösse wahrscheinlich [52].

Es wurden einige Versuche unternommen, um die möglichen Nutzwirkungen einer rhGH-Behandlung bezüglich der Reversion des katabolen Zustands bei aktivem Morbus Crohn, der Schleimhautheilung und des Längenwachstums zu untersuchen [53]. Während eine rhGH-Behandlung (50 μ g/kg/Tag) zwar mit einem Anstieg der IGF-1- und IGFBP-3-Werte über einen kurzen Zeitraum von bis zu 2 Jahren verbunden war, lässt die geringe Zahl der untersuchten Kinder jedoch keine definitiven Schlussfolgerungen zu.

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Der Begriff juvenile idiopathische Arthritis ersetzt die früher üblichen Bezeichnungen juvenile chronische Arthritis und juvenile rheumatoide Arthritis und umfasst heterogene Formen der chronischen Arthritis unbekannter Ursache, die vor dem 16. Lebensjahr einsetzen und länger als 6 Wochen persistieren [54]. Die Subtypen der JIA (systemische Arthritis, Oligoarthritis, rheumafaktorpositive Polyarthritits, rheumafaktornegative Polyarthritits, enthesitisassozierte Arthritis, psoriatische und undifferenzierte Arthritis) weisen ausgeprägte Merkmale auf und unterscheiden sich in der Bandbreite der Schweregrade der Erkrankung. Während eine Wachstumsstörung bei der ersten Manifestation der Erkrankung selten ist, tritt sie bei persistierender Erkrankung doch innerhalb einiger Jahre zutage und wird von der Erkrankungsdauer beeinflusst [55]. Patienten mit systemischer und rheumafaktorpositiver polyartikulärer Arthritis weisen ein grösseres Defizit in der Körperhöhe auf als Patienten mit Oligoarthritis und rheumafaktornegativer Arthritis. [55, 56]. Eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung beeinträchtigt das Längenwachstum dieser Patienten zusätzlich, und während der Pubertät wird eine stärkere Wachstumsstörung beobachtet als vor der Pubertät (mittlerer SDS-Wert der Körperhöhe -0,71 vs. -0,1) [56].

Das Wachstum und das Einsetzen der Pubertät werden bei der JIA abgesehen vom Subtyp, vom Verlauf und von der Dau-

er der Erkrankung zusätzlich durch die Kortikosteroidbehandlung beeinträchtigt. Im ersten Jahr der Erkrankung liegt die Körperhöhe bei den mit Prednison behandelten Patienten durchschnittlich -2,7 SDS unter dem normalen Wert [57]. Diese unerwünschte Nebenwirkung auf die Körperhöhe wird von der Behandlungsdauer beeinflusst, insbesondere wenn diese eine Dauer von 12 Monaten übersteigt. Bei Absetzen der Behandlung kam es bei 70% der Patienten zu einem Aufholwachstum und obwohl die durchschnittliche Erwachsenengrösse in dieser Untergruppe besser war als in der Untergruppe ohne Aufholwachstum (-1,5 SDS vs. -3,6 SDS) lag auch weiterhin eine erhebliche Beeinträchtigung der Körperhöhe vor [57]. Insgesamt lag die Endgrösse bei 40% der Patienten unter einem SDS-Wert von -2 und bei 80% unterhalb der Zielgrösse [57].

Studien zur rhGH-Behandlung an ausgewählten Kindern mit persistierender aktiver JIA und starken Wachstumsstörungen berichten über eine Verbesserung des Längenwachstums nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten [58] und eine nachhaltige Wirkung von bis zu 4 Jahren [59, 60]. Man vermutet, dass sich eine signifikante Verringerung der Körperhöhe, insbesondere bei mit Kortikosteroiden behandelten Patienten, durch eine rhGH-Behandlung minimieren lässt, wenn diese zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf aufgenommen wird [59]. Eine offene, unkontrollierte Studie an 13 Patienten, die über einen aussergewöhnlich kurzen Zeitraum mit Kortikosteroiden behandelt wurden (durchschnittl. Körperhöhe 4,6 SDS), ergab in den ersten zwei Jahren einen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung erheblichen Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit, während der SDS-Wert der Körperhöhe jedoch unverändert blieb [59]. Die weiteren Nutzwirkungen des rhGH, auf die in dieser Studie verwiesen wird, umfassen einen Zuwachs an fettfreier Muskelmasse und eine Zunahme der Lendenknochendichte. Eine aktuelle Studie an 38 präpubertären Kindern mit schwergradiger systemischer oder polyartikulärer Arthritis, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, stellte bei 6 Kindern einen Wachstumshormonmangel fest [60]. Bei den 12 mit rhGH (47 μ g/kg/Tag) behandelten Patienten ohne Wachstumshormonmangel wurde während der 4-jährigen Behandlungsdauer ein Anstieg der IGF-1- und IGFBP-3-Werte, der Wachstumsgeschwindigkeit und des SDS-Werts der Körperhöhe beobachtet (der mittlere SDS-Wert der Körperhöhe stieg von -2,8 auf -1,9 während er bei den unbehandelten Patienten von -2,3 auf -3,0 sank) [60]. Während die Krankheitsaktivität und die Prednisolondosis eine negative Wirkung haben, wirkt sich die rhGH-Dosis positiv auf die Wachstumsreaktion aus [60]. Obwohl bei diesen Patienten keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, unterstreicht die vorübergehende Glukoseintoleranz, die in einer früheren Studie bei rhGH-Behandlung gemeldet wurde, dass auf lange Sicht eine Bewertung der rhGH-Verträglichkeit notwendig ist [59].

Auswirkungen auf das Wachstum durch eine Behandlung mit Anti-TNF- α

Bei Morbus Crohn und JIA, die nicht auf eine konventionelle Behandlung ansprechen, kann eine Anti-TNF- α -Therapie eine Remission induzieren und aufrechterhalten und somit

die Notwendigkeit einer Kortikosteroidbehandlung reduzieren. Man geht davon aus, dass eine solche Therapie neben der Eindämmung des Entzündungsprozesses auch der modulierenden Wirkung der proinflammatorischen Zytokine auf die GH-IGF-1-Achse entgegenwirkt und dadurch das Längenwachstum verbessert. Eine Beobachtungsstudie an 32 Kindern (im Alter von 4,7–17,3 Jahren mit einer mittleren Körperhöhe von $-0,4$ SDS zum Zeitpunkt der Diagnose) mit refraktärem Morbus Crohn, die mit Infliximab behandelt wurden, beschreibt Veränderungen des Längenwachstums. Die mittlere Körperhöhe vor der Behandlung betrug $-1,1$ SDS. Nach einer mittleren Dauer der Infliximab-Behandlung von 26 Monaten war bei den präpubertären und früh-pubertären Patienten ein stärkerer Anstieg des SDS-Wertes der mittleren Körperhöhe zu verzeichnen als bei den Patienten, die sich bereits in einer fortgeschrittenen Phase der Pubertät befanden ($+0,5$ vs. $+0,2$ SDS) [52]. Eine Studie an 18 Patienten mit refraktärer JIA, die mit Etanercept behandelt wurden, berichtete über eine gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr (mittlere Wachstumsgeschwindigkeit $7,6$ vs. $3,7$ cm vor Behandlung), ein nach 2 Jahren auftretendes Aufholwachstum (mittlere Körperhöhe $-1,1$ SDS vs. $-2,4$ SDS vor der Behandlung) und einen deutlichen Anstieg der Serumwerte von IGF-1 und IGFBP-3 [61]. Eine weitere an 71 Patienten (mittleres Alter 9,6 Jahre, mittlere JIA-Dauer 5,7 Jahre) durchgeführte Studie behauptete, eine vor der Intervention vorliegende Wachstumsstörung sei der stärkste Prädiktor für ein Aufholwachstum während der 2-jährigen Behandlung mit Etanercept oder Infliximab [62]. Diese entzündungshemmenden Behandlungen sind zwar für die Zukunft vielversprechend, weil sie gleichzeitig den Krankheitsprozess ändern, die Begleiterkrankungen verringern und die Outcomes bezüglich des Wachstums verbessern können, ihre langfristigen Nutzwirkungen und Risiken jedoch sind noch zu untersuchen.

Schlussfolgerung

Die in den letzten 10 Jahren durchgeführten Studien haben unser Wissen über die Ätiologie von Wachstumsstörungen bei chronischen Erkrankungen erweitert. Dies gilt insbesondere für die molekularen Mechanismen, welche die GH-IGF-Achse stören sowie für die Zellveränderungen in der epiphysären Wachstumsfuge. Obwohl Behandlungsfortschritte die natürliche Verlaufsgeschichte vieler Erkrankungen verändert, die Morbidität gesenkt und die Überlebenschancen verbessert haben, leiden Patienten mit Erkrankungen wie Mukoviszidose, Morbus Crohn und JIA weiterhin unter erheblichen Wachstumsstörungen. Dies kann sich insbesondere bei Mukoviszidose-Patienten nachteilig auf die physische Gesundheit auswirken. Neben einer verzögerten Pubertät und einem eventuellen Kleinwuchs im Erwachsenenalter bedeutet eine Wachstumsstörung für Patienten mit chronischen Erkrankungen immer auch eine psychische Belastung. Eine Behandlung, die das Potenzial hat, das Körperwachstum in diesem Zusammenhang zu optimieren, ist die rhGH-Therapie. Studien zur rhGH-Behandlung, die an ausgewählten Patienten mit Wachstumsstörungen durchgeführt wurden, sind zwar bislang durch die relativ kurze Behandlungsdauer eingeschränkt, deuten jedoch sowohl auf eine Verbesserung des Längenwachstums als auch auf eine Nutzwirkung bezüglich Körperzusammensetzung und klinischem Verlauf hin. Die langfristige Sicherheit einer rhGH-Therapie, insbesondere als Begleittherapie zu einer Kortikosteroidbehandlung bleibt jedoch noch zu bewerten. Die neuen Anti-TNF-Therapeutika wurden zwar noch nicht umfassend untersucht, sind aber bei Patienten mit refraktärem Morbus Crohn und JIA-Patienten äusserst vielversprechend, was die Veränderung des Entzündungsprozesses bei gleichzeitiger Verringerung der Begleiterkrankungen und Verbesserung des Wachstums anbetrifft.

Literatur

- 1 Kanof ME, Lake AM, Bayless TM: Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523–1527.
- 2 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al: Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–691.
- 3 Taylor AM, Bush A, Thomson A, et al: Relation between insulin-like growth factor-I, body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;76:304–309.
- 4 Tsatsoulis A, Siamopoulou A, Petsoukis C, et al: Study of growth hormone secretion and action in growth-retarded children with juvenile chronic arthritis (JCA). *Growth Horm IGF Res* 1999;9:143–149.
- 5 Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA: Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999;60:616–622.
- 6 Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023–1028.
- 7 Soliman AT, El Zalabany MM, Salama M, Ansari BM: Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism* 2000;49:819–825.
- 8 Licinio J, Mantzoros C, Negarao AB: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575–579.
- 9 Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, et al: Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut* 2000;46:694–700.
- 10 Wong SC, Macrae VE, McGrogan P, Ahmed SF: The role of pro-inflammatory cytokines in inflammatory bowel disease growth retardation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:144–155.
- 11 De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al: Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818–4826.
- 12 Koniaris SG, Fisher SE, Rubin CT, Chawla A: Experimental colitis impairs linear growth independent of nutritional factors. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:137–141.
- 13 Lieskovska J, Guo D, Derman E: IL-6-overexpression brings about growth impairment potentially through a GH receptor defect. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:388–398.
- 14 Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, et al: Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13260–13265.
- 15 Borrelli O, Bascietto C, Viola F, et al: Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342–347.

- 16 Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, et al: Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1 β and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2004;61:159-164.
- 17 Beattie RM, Camacho-Hubner C, Wacharasindhu S, et al: Responsiveness of IGF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:483-489.
- 18 Street ME, Ziveri MA, Spaggiari C, et al: Inflammation is a modulator of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-binding protein system inducing reduced bioactivity of IGFs in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2006;154:47-52.
- 19 Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, et al: Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:545-547.
- 20 Thissen JP, Verniers J: Inhibition by interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α of the insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology* 1997;138:1078-1084.
- 21 Martensson K, Chrysis D, Savendahl L: Interleukin-1 β and TNF- α act in synergy to inhibit longitudinal growth in fetal rat metatarsal bones. *J Bone Miner Res* 2004;19:1805-1812.
- 22 Hyams JS, Carey DE: Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988;113:249-254.
- 23 Hochberg Z: Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002;58(suppl 1):33-38.
- 24 Allen DB, Julius JR, Breen TJ, Attie KM: Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. *National Cooperative Growth Study. J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2824-2829.
- 25 Wit JM, Boersma B: Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1229-1241.
- 26 Emons JA, Boersma B, Baron J, Wit JM: Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr* 2005;147:843-846.
- 27 De Luca F: Impaired growth plate chondrogenesis in children with chronic illnesses. *Pediatr Res* 2006;59:625-629.
- 28 Nilsson O, Baron J: Impact of growth plate senescence on catch-up growth and epiphyseal fusion. *Pediatr Nephrol* 2005;20:319-322.
- 29 Baron J, Klein KO, Colli MJ, et al: Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994;135:1367-1371.
- 30 Schrier L, Ferns SP, Barnes KM, et al: Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence. *J Endocrinol* 2006;189:27-36.
- 31 Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, et al: Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr* 1998;132:478-485.
- 32 Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al; UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee: Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. *Arch Dis Child* 1997;77:497-500.
- 33 Byard PJ: The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol* 1994;21:229-240.
- 34 Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L: Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99:29-34.
- 35 Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H: A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-591.
- 36 Frisch RE, Revelle R: Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971;46:695-701.
- 37 Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al; Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Group: Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
- 38 Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, et al: Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105:53-61.
- 39 Greco L, Santamaria F, Salvatore D, de Ritis G: Growth dynamics in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993;82:254-260.
- 40 Ripa P, Robertson I, Cowley D, et al: The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2002;56:383-389.
- 41 Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA: Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-380.
- 42 Bucuvalas JC, Chernausk SD, Alfaro MP, et al: Effect of insulinlike growth factor-I treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:576-581.
- 43 Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al: Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001;139:636-642.
- 44 Hardin DS, Adams-Huet B, Brown D, et al: Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4925-4929.
- 45 Hutler M, Schnabel D, Staab D, et al: Effect of growth hormone on exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:567-572.
- 46 Hardin DS, Rice J, Ahn C, et al: Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr* 2005;146:324-328.
- 47 Sawczenko A, Sandhu BK: Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
- 48 Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR: Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics* 2006;118:124-129.
- 49 Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, et al: Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics* 2004;114:1281-1286.
- 50 Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al: Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:270-275.
- 51 Vespasiani Gentilucci U, Caviglia R, Picardi A, et al: Infliximab reverse growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1063-1071.
- 52 Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM: Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:424-430.
- 53 Calenda KA, Schornagel IL, Sadeghi-Nejad A, Grand RJ: Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:435-441.
- 54 Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-778.
- 55 Liem JJ, Rosenberg AM: Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:663-668.
- 56 Polito C, Strano CG, Olivieri AN, et al: Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:99-103.
- 57 Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM: Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29:1296-1300.
- 58 Saha MT, Haapasaari J, Hannula S, et al: Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 2004;31:1413-1417.
- 59 Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al: Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol* 2003;30:2492-2499.
- 60 Bechtold S, Ripperger P, Hafner R, et al: Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2003;143:512-519.
- 61 Schmeling H, Seliger E, Horneff G: Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:779-784.
- 62 Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, et al: Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-1049.