

Kahina Amal Meyenburg

Dr. med.

Länge der Mittelhand- und Fingerknochen im Verhältnis zur Körperhöhe bei Kindern mit Wachstumsstörungen als Kennzeichen einer variablen Expression der Albright'schen hereditären Osteodystrophie

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Bettendorf

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Handknochenmorphologie bei klein- und hochwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie. Dabei wird ein dysproportioniertes Wachstum der Mittelhandknochen jeweils als ein Hinweis auf eine erhöhte bzw. verminderte Aktivität des $Gs\alpha$ -Proteins gewertet. Die Verkürzung der Mittelhandknochen wird zur Körperhöhe in Relation gesetzt, um ein dysproportioniertes Wachstum der Handknochen auszumachen. Nachdem ein Merkmal der Osteodystrophie Albright die Verkürzung der Mittelhandknochen 4 und 5 und des distalen Phalanx 1 ist, kann man die Verkürzung dieser Handknochen bei kleinwüchsigen Kindern als einen möglichen Hinweis auf eine phänotypische Ausprägung einer $Gs\alpha$ - Mutation auffassen.

Deshalb beinhaltet die Studie die Analyse der ossären Handmorphologie kleinwüchsiger Kinder. Ergänzend wird auch eine Gruppe hochwüchsiger Patienten untersucht. Die Längen der 19 Röhrenknochen der linken Hand werden bei kleinwüchsigen Kindern mit und ohne WH-Therapie gemessen und werden in Relation zur Körperhöhe gesetzt. Die metrischen Messwerte werden in SDS umgerechnet und können so dimensionslos, geschlechts- und referenzspezifisch als Abweichung vom Altersmittelwert ausgedrückt werden. Diese Transformation ermöglicht die Abweichung sowohl der Handknochenlängen als auch der Körpergrößen in Relation zu betrachten und proportionierte oder dysproportionierte Verkürzungen der Handknochen als mögliches Zeichen einer Funktionsstörung des $Gs\alpha$ -Gens zu detektieren .

Patienten mit Kleinwuchs sollen also auf morphologische Hinweise auf das Krankheitsbild der Osteodystrophie Albright und der damit verbundenen $Gs\alpha$ -Aktivität näher untersucht werden.

Außerdem soll untersucht werden, wie die beschriebene Dysmorphologie der Mittelhandknochen sich bei kleinwüchsigen Kindern während einer WH-Therapie verändert.

Dabei stellt sich die Frage, ob die WH-Therapie einen ausgleichenden oder verstärkenden Effekt auf die Dysmorphologie aufweist.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich schlussfolgernd folgende Thesen ableiten: Es bestätigt sich die Annahme, dass eine für die AHO typische Brachydaktylie mit einer Dysproportionierung in Relation zur Körperhöhe insbesondere bei den Patienten mit ISS besteht. Weiterführende Untersuchungen müssen nun zeigen, ob eine Verbindung zur Gsa-Aktivität besteht. Das Auftreten erkrankungsspezifischer Dysmorphologien einzelner Handknochen (Mittelhandknochen 4 und 5 beim UTS und FSS) wurde bestätigt. Wenn es auch -möglicherweise aufgrund eines die Dysmorphologien mildernden Effektes der rWH-Therapie- eher weniger stark ausgeprägt erschien als erwartet.

Es konnte ein deutlicher Effekt der rWH-Behandlung auf die Normalisierung der Finger- und Mittelhandknochenlängen sowie auf die Steigerung hin zu einer signifikanten Korrelation einiger Handknochen (zum Beispiel der Mittelhandknochen 4 und 5 der UTS-Patientinnen) mit der Körperhöhe festgestellt werden. Die Korrelation einiger Handknochen mit der Körperhöhe wurde so erst im Verlauf der Hormonbehandlung signifikant. Alle Finger- und Mittelhandknochen der Krankheitsbilder SGA, UTS und GHD entwickeln sich unter der rWH-Behandlung in Richtung der Normwerte und unterscheiden sich zu den Untersuchungszeitpunkten vor und unter der rWH-Therapie signifikant. Man kann also davon ausgehen, dass die Finger- und Mittelhandknochen der Patienten unter der rWH-Behandlung proportioniert wachsen und dass erkrankungsspezifische Dysproportionen unter der WH-Behandlung weniger stark ausgeprägt vorhanden sind als vor der Behandlung.

Die Erkenntnis der für das Krankheitsbild des FSS bislang beschriebene Steigerung der Signifikanz der Korrelation von distal nach proximal konnte auf andere Krankheitsbilder (GHD, ISS, konstitutioneller Hochwuchs) ausgedehnt werden. Dies bedeutet, dass die proximalen Handknochen eher mit der Körperhöhe einhergehen und dass man folglich von der Länge der Mittelhandknochen eher auf die Körperhöhe schließen kann als von den Fingerknochen.

Die bislang in ihrer klinischen Ausprägung bezüglich der Handknochen-Morphologie im Vergleich mit den anderen Diagnosegruppe weniger häufig beschriebene hereditäre Osteodystrophie Albright wurde im Rahmen dieser Dissertation ausführlich untersucht und beschrieben. Es bestätigt sich hier die charakteristische Dysmorphologie der Mittelhandknochen MTC4 und 5 im Vergleich zu den übrigen Metacarpalen bei dieser

Patientengruppe. Eine Steigerung der Korrelation der Finger- und Mittelhandknochen zur Körperhöhe von distal nach proximal ist beim Kollektiv der Patienten mit AHO-typischer Verkürzung der Mittelhandknochen sowie bei den Patienten der Diagnose ISS festzustellen.

Ausblickend sind die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie ein wichtiger Ansatz, die Ätiologie des idiopathischen Kleinwuchses weiter aufzuklären und in Zukunft die Bedeutung der Gsa-Aktivität und Genexpression auf den Phänotyp von Kindern mit Wachstumsstörungen besser zu verstehen.