**Pädiatrische LH- und FSH- Referenzwerte**

**und Bezüge zu**

**anthropometrischen/soziodemographischen Merkmalen**

Dissertation: Einleitung

Lea Oelkers

(Mai 2017)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung …………………………………………………………………………………………………………………. -03-
   1. Hintergrund……………………………………………………………………………………………………………… -03-
   2. LH und FSH………………………………………………………………………………………………………………..-03-
      1. Einführung……………………………………………………………………………………………… -03-
      2. Aufbau, Sekretion und Regulation………………………………………………………….. -04-
      3. LH- und FSH während der Kindheit und Pubertät…………………………………… -05-
   3. Anthropometrische Faktoren…………………………………………………………………………………… -08-
   4. Soziodemographische Faktoren……………………………………………………………………………….. -10-
   5. Referenzintervalle……………………………………………………………………………………………………. -11-
   6. Die LIFE-Child Studie………………………………………………………………………………………………… -14-
   7. Hypothesen und Fragestellungen…………………………………………………………………………….. -14-
2. Literaturverzeichnis…………………………………………………………………………………………………… -15-
3. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit……………………………………………. -20-
4. **Einleitung**
   1. **Hintergrund**

LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) spielen als Sexualhormone bei der Reifentwicklung von Kindern und Jugendlichen eine zentrale Rolle. Sie sind wichtige Marker für die Bewertung von Endokrinopathien bzw. hypophysären Störungen der Reproduktionsorgane und verzögerter bzw. frühzeitig einsetzender Pubertät (Konforte et al.). Im Zuge des letzten Jahrhunderts lässt sich ein Vorverlegen des Pubertätseintritts beobachten. Dies kann mit steigenden Gesundheitsrisiken einhergehen. Übergewicht und Adipositas stellen ein weltweit gesundheitliches Problem dar. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass ein erhöhter BMI verschiedene Aspekte der Pubertätsentwicklung, einschließlich den Pubertätsbeginn und die hormonellen Parameter während der Pubertät beeinflusst. Auch gibt es Hinweise darauf, dass auch der sozioökonomische Status Einfluss auf die Pubertät hat. LH- und FSH-Veränderungen in der Kindheit und Pubertät sind ein komplexes Thema mit zahlreichen Einflüssen. Referenzwerte variieren und sollten bevölkerungsbezogen und plattformspezifisch detailliert erhoben werden. Sie helfen, angemessen klinisch auf Laborergebnisse zu reagieren und die sexuelle/reproduktive Gesundheit von Kindern bis ins Erwachsenenalter besser zu verstehen. Anliegen dieser Arbeit ist es, neue Referenzwerte für LH und FSH zu ermitteln, sowie den Einfluss des BMI und des Sozialstatus zu untersuchen.

*(Frage. exaktes Zitieren in diesem Abschnitt nötig? Ich belege alles in der folgenden Einleitung…)*

* 1. **LH und FSH**
     1. **Einführung**

Die Gonadotropine LH und FSH sind Sexualhormone aus der Gruppe der Glykoproteine. Sie werden bei beiden Geschlechtern in der Pars distalis der Adenohypohyse gebildet und sind Teil eines komplexen Feedback-Mechanismus von Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden bzw. deren Hormone. LH und FSH werden bei beiden Geschlechtern zwar schon im fetalen Stadium und in der frühen Kindheit gebildet, die regelmäßige pulsatile Wirkung setzt aber erst mit Einsetzten der Pubertät ein und ist bei Mädchen/Frauen stark zyklusabhängig. Der Regelkreis setzt sich zusammen aus dem Hypothalamus, der das Gonadotropin-Releasing-Hormon GnRH sezerniert, woraufhin die Hypophyse pulsatil LH und FSH ausschüttet. Diese wirken glandotrop auf Ovarien/Hoden und haben damit entscheidenden Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit (Rassow 2008; Speckmann 2005). Bei der Frau spielen LH/FSH eine zentrale Rolle bei der Regulation des Menstruationszyklus: Biosynthese von Östrogenen und Gestagenen, Follikelentwicklung und Ovulation. Beim Mann stimuliert LH die Biosynthese von Androgenen in den Leydig-Zellen des Hodens, FSH reguliert die Sertolizellen und beeinflusst die Spermatogenese (Rassow 2008*, siehe Juul:* *(Busch et al. 2017)*). Die Gonadotropinlevel korrelieren mit den Pubertätsstadien (Nottelmann et al. 1987; Kletter et al. 1993; Beitins et al. 1990) und spielen somit als Pubertätsparameter eine wichtige Rolle. Auch wenn die Gonaden in der Kindheit noch als relativ « stille » Organe betrachet werden, kommt es im Laufe der Entwicklung zu Schwankungen der Gonadotropinlevel. So kommt es nicht erst in der Pubertät sondern schon in den ersten Lebensmonaten zu erhöhten Gonadotropinwerten (Andersson et al. 1998; Konforte et al. 2013), der sog. Minipubertät. Die Gonadotropine sind Part eines komplexen Regulationsmechanismus der nicht nur genetischen sondern auch umweltbedingten Einflüssen unterliegt. So spielt das Alter natürlich eine zentrale Rolle in der sexuellen Entwicklung, allerdings spiegeln sich spätestens seit den 1990er Jahren andere Einflüsse wieder, die auf Pubertätsbeginn und Entwicklung wirken und auch im Zusammenhang mit der sozialen Schichtzugehörigkeit betrachtet werden können. Allen voran geht hier die Erhöhung des Körpergewichts vieler Kinder und Jugendlicher.

**1.2.2. Aufbau, Sekretion und Regulation**

LH und FSH sind Glykoproteine, die, wie auch das verwandte TSH und hCG, je aus einer gemeinsamen α-Untereinheit und einer jeweils spezifischen β-Untereinheit bestehen. Die Untereinheiten werden von verschiedenen Genen kodiert und sind auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert aber strukturell verwandt (Jockenhovel et al. 1990). Die Oligosaccharidstruktur der Gonadotropine besitzt terminale Salicylsäurereste (FSH) oder Sulfatreste (LH). Durch diese unterschiedlichen terminalen Glykosilierungen besitzen FSH und LH unterschiedliche Halbwertszeiten. LH ist reich an N-Acetylglucosamin-Sulfat und wird von der Leber durch bestimme Rezeptoren, die Sulfat erkennen, schnell aus der Blutzirkulation entfernt. Umgekehrt ist FSH durch den Sialinsäurerest vor direkter Metabolisierung in der Leber geschützt und hat eine längere HWZ. Die HWZ von LH beträgt ungefähr 20min, die von FSH ca. 2Stunden (Jockenhovel et al. 1990). So scheint LH sehr viel pulsatiler zu sein als FSH, obwohl beide simultan infolge eines GnRH- Pulses aus der Hypophyse freigesetzt werden (nach: Nieschlag et al. 2001: *Moyle and Campbell 1995*). Es gibt in der Population zwei polymorphe Varianten von LH. Ungefähr 12% der Europäer produzieren die zweite Allelvariante. Unter in-vitro-Bedingungen zeigt diese Variante erhöhte Bioaktivität und eine verkürzte HWZ, zudem konnte mit monoklonalen Antikörpern ein Unterschied in der Immunoaktivität festgestellt werden (Starka et al. 1999).Das Wissen um Aufbau, Halbwertszeiten und Allelvarianten ist u. a. wichtig hinsichtlich der verschiedenen Messmethoden und Referenzwerte von LH und FSH. (*🡪in Methodik nochmal auf Messmethode eingehen…)* Erst mit Einsetzen der Pubertät werden LH und FSH langfristig pulsatil sezerniert, wobei man die LH- und FSH-Pulse zunächst nur während der Nacht, dann auch zunehmend tagsüber messen kann. (🡪*auch in Methodik erwähnen)* Vor Einsetzten der Pubertät sind die LH- und FSH-Konzentrationen im Serum mit Ausnahme der "Minipubertät" gering, auch GnRH wird nur sehr limitiert sezerniert, obwohl nur sehr geringe Mengen hemmende Steroidhormone von den Gonaden gebildet werden. Wahrscheinlich unterdrückt eine hohe Sensitivität des Hypothalamus durch einen negativen Feedback-Mechanismus die GnRH-Produktion vor der Pubertät. Aber auch Faktoren wie Köpermasse, Leptin und Signale des ZNS tragen dazu bei. Die Regulation von Gonadotropinen durch Steroidhormone (z.B. DHEA, Testosteron, Progesteron, Östrogene) ist komplex und variiert je nach Experiment *(nach Nieschlag et al. 2001: Counis et al. 1991)*. Allgemein üben gonadale Steroidhormone ihren negativen Feedback-Mechanismus auf hypothalamischer Ebene aus, GnRH wird unterdrückt. Auf hypophysärer Ebene ist der Effekt komplexer, sicher scheint, dass Östrogene die GnRH-stimulierte Gonadotropinsynthese und -sekretion auf diesem Level hemmen. In Primaten hat Testosteron immer einen hemmenden Effekt auf die Hypophyse und bei Männern ist Testosteron das einzige die LH-, FSH-Sekretion hemmende Testikularprodukt (Nieschlag et al. 2001).

Das Wissen um Aufbau und Sekretion von LH und FSH zeigt, dass die Hormonlevel Schwankungen unterliegen, die bei der Analyse und Betrachtung der Daten berücksichtigt werden sollten.

* *Einzelne Zitate müssen noch weiter recherchiert werden.*

**1.2.3 LH und FSH während der Kindheit und der Pubertät**

LH- und FSH-Spiegel im Kindes- und Jugendalter geben wichtige Hinweise auf die sexuelle Entwicklung und Reife. Dabei spielen genetische und umweltbedingte Mechanismen eine Rolle.

Minipubertät und infantile Ruhephase: Schon im Alter von 1-2 Monaten steigen LH und FSH zu einem Maximum mit pubertären Spiegeln an (Leidenberger et al. 2014). Dieser postnatale Anstieg wird als Minipubertät bezeichnet, ohne dass sich diese klinisch bemerkbar macht. Der Anstieg beginnt, bedingt durch den Wegfall der mütterlichen bzw. plazentaren Steroide, etwa 1 Woche nach der Geburt, erreicht ein Maximum im Alter von 1-2 Monaten und fällt dann allmählich wieder ab, sodass im Alter von 4-6 Monaten niedrige kindliche Werte und somit die sog. infantile Ruhephase erreicht wird. Bei Jungen und Mädchen unterscheidet sich die postnatale Gonadotropinsekretion dahingehend, dass bei Jungen postnatal die pulsatile LH-Sekretion stärker stimuliert ist, bei Mädchen die FSH-Sekretion ausgeprägter ist, diese kann sogar bis zu 3-4 Jahre anhalten (Kuiri-Hänninen et al. 2014). Bei beiden Geschlechtern kommt es durch die erhöhten Gonadotropinwerte zur gonadalen Aktivierung, die vollständige biologische Bedeutung und langfristigen Konsequenzen dieser Minipubertät scheinen aber noch nicht hinreichend geklärt (Kuiri-Hänninen et al. 2014; Konforte et al. 2013). Während der "infantilen Ruhephase" der Gonadotropine reguliert sich die pulsatile GnRH-Sekretion auf einem niedrigeren Niveau ein, die Pulse werden seltener, die Amplituden geringer, allerdings bleibt der GnRH-Pulsgenerator jederzeit aktivierbar, sodass eine zentrale Pubertas praecox ausgelöst werden kann (Leidenberger et al. 2014).

Pubertätsbeginn: Die Pubertät beginnt mit hormonellen Umstellungen im ZNS. Es kommt zu einem Anstieg der LH- und FSH-Werte. Grundlage dafür ist eine langsame Reaktivierung des in der infantilen Ruhephase auf sehr niedrigem Niveau tätigen GnRH-Pulsgenerators. Dieser ändert quantitativ (nicht qualitativ) seine pulsatilen Sekretionsmuster und löst damit die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH aus der Hypophyse aus. Dies tritt zunächst v. a. nachts auf, mit Fortschreiten der Pubertät aber auch während der Tagesstunden. Im ausgereiften Zustand sind beim Mann LH-Pulse etwa alle 90-120 min nachweisbar. Bei Frauen wird LH in der Follikelphase etwa alle 60 min, in der späten Lutealphase seltener freigesetzt. (Leidenberger et al. 2014). Durch die Sekretion von LH und FSH kommt es in bestimmten Organen zur verstärkten Herstellung von Geschlechtshormonen. Bei Jungen ist dies v. a. Testosteron, bei Mädchen Östrogen. Bei beiden Geschlechtern findet auch schon vor der Pubertät eine Produktion von Östrogenen und Androgenen statt, diese ist aber im Vergleich zum Lebensabschnitt der Geschlechtsreifung nur gering. Pubertätsablauf: Normalerweise durchlaufen Mädchen die Pubertät ca. zwischen dem 9. und 18. Lebensjahr, Jungen zwischen dem 10. und 21. Lebensjahr. Während dieser Zeit kommt es zu deutlich erhöhten Geschlechtshormonwerten und zur Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Bei Mädchen beginnt in der Pubertät die Menstruation (Menarche) und kurz danach beginnen die Eierstöcke befruchtungsfähige Eizellen (Ovulation) zu bilden. Bei Jungen beginnt die Spermienproduktion in den Hoden. Der Pubertätsverlauf bei Mädchen beinhaltet u. a. die Thelarche, Ausreifung von Vagina und Uterus, Adrenarche mit Pubarche, einen Wachsstumsschub und die Menarche. Die Menarche tritt normalerweise im Tanner Stadium 3 oder 4 der Brustentwicklung auf (Blogowska et al. 2005). Dies entspricht ungefähr einem chronologischem Alter zwischen 12 und 13 Jahren (Nottelmann et al. 1987). Der Pubertätsverlauf bei Jungen beinhaltet u. a. das Wachstum des Hodens, Pollutionen, Pubarche, Wachstum des Penis, Wachstum der Skelettmuskelmasse, Wachstumsschub und Stimmbruch (Mutation). Klassifizierung: Die Veränderungen der körperlichen Merkmale werden durch die Tanner-Stadien in fünf Kategorien vom Kind bis zum Erwachsenen klassifiziert (B1–5: Brustentwicklung, P1-6: Schamhaarentwicklung, G1–5: Entwicklung der männlichen Genitale). Das Eintrittsalter kann je nach individueller Veranlagung variieren, die Reihenfolge der Veränderungen ist aber meist konstant. Einflüsse auf die Pubertät: Der Pubertätsbeginn unterliegt zahlreichen Einflüssen. Die genetische Disposition spielt eine Rolle, aber auch die Gesundheit, der Ernährungszustand, emotionaler Stress, der sozioökonomische Status, und andere Faktoren (Parent et al. 2003) scheinen ihren Einfluss auszuüben. Der Pubertätsbeginn korreliert normalerweise mit dem Knochenalter. Genetisch kommt den Pubertätsgenen KiSS1 und KiSS1R besondere Bedeutung zu (Clarkson et al. 2009). Zentralnervös geht man von einer Zunahme der Aktivität exzitatorischer glutamaterger Neurone bei gleichzeitiger Abnahme der Hemmung durch GABAerge Neurone charakterisiert ist (Bourguignon et al. 1992). Daneben sind u.a. Kisspeptin, Noradrenalin und Neuropeptid Y in den pubertären Reifungsprozess involviert. Zudem gibt es noch das Gliazellsystem: Die GnRH-Neurone stehen in Kontakt mit Gliazellen, v. a. Astrozyten, die ihrerseits zu Beginn der Pubertät Wachstumsfaktoren sezernieren, welche auf die GnRH-Sekretion stimulierend wirken (Leidenberger et al. 2014). Zudem wirken übergeordnete Regulationsmechanismen auf die GnRH-Sekretion: Darunter u.a. Transkriptionsfaktoren, Tumorsuppressorproteine und das in Fettzellen gebildete Hormon Leptin. Inwieweit Leptin, das mit dem Ernährungszustand korreliert, im Rahmen der Diskussion um den Einfluss von Adipositas auf einen verfrühten Pubertätsbeginn mit den Gonadotropinspiegeln direkt korreliert, ist umstritten (Chemaitilly et al. 2001). Auch epigenetische Mechanismen scheinen den Pubertätsbeginn zu beeinflussen (Lomniczi et al. 2013), dies könnte ein potenzieller Mechanismus für die Vorverlegung des Pubertätszeitpunktes innerhalb einer relativ kurzen Zeitspanne durch Umweltchemikalien und veränderte Ernährungsgewohnheiten sein (Manikkam et al. 2012; Leidenberger et al. 2014). Je nach Alter und Geschlecht variieren die Werte von LH und FSH, mit zunehmender Pubertät nehmen die basalen Serumkonzentrationen von LH und FSH zu. LH- und FSH- Werte korrelieren mit dem chronologischem Alter und den Stadien der Pubertätsentwicklung (Nottelmann et al. 1987; Kletter et al. 1993; Beitins et al. 1990).

In dieser Arbeit soll der Einfluss des BMI und den Sozialstatus auf die Hormone LH und FSH im Rahmen der Pubertätsentwicklung detektiert werden. Wie erwähnt, unterliegt die Sekretion von LH und FSH zahlreichen Einflüssen, wobei in dieser Arbeit nur auf einige Einflussgrößen eingegangen wird und keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit der Einflüsse auf LH/FSH und Pubertät im Allgemeinen erhoben werden kann. Vielmehr soll die Komplexität des Themas aufgezeigt werden. Diese Arbeit soll einen Beitrag zu diesem Themenkomplex leisten.

* *siehe zu Pubertätsentwicklung bei Mädels auch:* *(Bourguignon und Juul 2012) und bei Jungs:* *(Tinggaard et al. 2012)*
  1. **Anthropometrische Faktoren**

Übergewicht und Adipositas sind ein weltweites Problem und wirken sich vielfältig auf die Gesundheit aus. Viele Studien sprechen dafür, dass das Gewicht einen Einfluss auf die Pubertät ausübt. So können erhöhte BMI-Werte zu einem früheren Pubertätsbeginn führen (Boyne et al. 2010; Wagner, IV et al. 2013; Rosenfield und Bordini 2010; Robert-Koch-Institut 2008; Wang 2002; Ahmed et al. 2009; Leonibus et al. 2014). Für Mädchen zeigt sich die Datenlage im Gegensatz zu Jungen konsistent (Reinehr et al. 2017; Wagner, IV et al. 2013; Nottelmann et al. 1987; Chen und Wang 2009).

Das Robert-Koch-Institut hat im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung in einem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGs) wichtige Daten u. a. zu Größe- und Gewichtsentwicklung, psychischen Auffälligkeiten und soziodemographischen Einflüssen von Kindern und Jugendlichen der letzten Jahrzehnte in der Broschüre „Landessspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (Robert-Koch-Institut 2008) zusammengefasst. An der KiGGS-Studie nahmen zwischen Mai 2003 und Mai 2006 insgesamt 17 641 Jungen und Mädchen im Alter bis 17 Jahre sowie deren Eltern teil. Mit diesem Bericht sollte der Mangel an repräsentativen Daten zu Körpergewicht und Körpergröße für alle Altersgruppen im Kindes- und Jugendalter regionsübergreifend behoben (Lampert und Kurth 2016). Laut Stand der aktuellen Forschung geht man zwar davon aus, dass Wachstumsrate und endgültige Körpermaße schon vor der Geburt „programmiert“ sind, v.a. seit den 1990er Jahren zeigt sich jedoch ein Trend zu einem beschleunigten Wachstum und Reifeprozess bei Kindern und Jugendlichen. Dieser sich seit den vorigen Jahrhundert vollziehende Prozess wird als säkulare Akzeleration bezeichnet (Robert-Koch-Institut 2008). Dies betrifft nicht nur Deutschland, sondern ist ein weltweites Problem. U. a. in den USA wurde Adipositas zum zentralen Gesundheitsproblem erklärt. Die WHO berichtete 2004 im IOTF-Childhood Obesity Report über einen rapiden Anstieg des Anteils übergewichtiger Kinder und Jugendlicher weltweit[[1]](#footnote-1) *(genaue Quelle habe ich noch nicht gefunden)*. Kinder sind (in Deutschland) im Vergleich zu Kindern vor 100 Jahren heute größer und schwerer und erreichen 2 Jahre früher die geschlechtliche Reife (Robert-Koch-Institut 2008; Böhm et al. 2002; Zabransky et al. 2000). Das Robert-Koch-Institut geht in seinem Bericht davon aus, dass in Deutschland 15% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig sind, 6,3% davon sind adipös. Dies betrifft beide Geschlechter gleichermaßen. Damit gibt es in Deutschland ca. 1,9 Millionen übergewichtige Kinder und Jugendliche, 800.000 davon sind adipös. Im Vergleich zu Referenzdaten von 1985 bis 1998 ist der Teil der Übergewichtigen auf das Eineinhalbfache gestiegen, der Anteil der Adipösen hat sich sogar verdoppelt.

Übergewicht scheint sich auf den Pubertätsbeginn einschließlich der hormonellen Parameter auszuwirken (Lee et al. 2013; Matkovic et al. 1997). Worin der genaue Mechanismus liegt, ist allerdings noch unklar (Wagner et al. 2013; Frisch 1987; Sloboda et al. 2007; Chemaitilly et al. 2001), die Gonadotropine könnten dabei eine Rolle spielen (Frisch 1987; Sloboda et al. 2007; Lee et al. 2013). Eine frühe Pubertätsentwicklung kann auch zu einem Ungleichgewicht zwischen sexueller und psychosozialer Entwicklung und zu gesundheitlichen Folgeproblemen führen (Wagner et al. 2013). Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Einflusses des BMI auf den Pubertätsbeginn, nicht immer ist die Datenlage konsistent (Wagner, IV et al. 2013; Nottelmann et al. 1987; Chen und Wang 2009). Bei Jungen zeigen sich Inkonsistenzen in der Datenlage, bei Mädchen scheint die Datenlage, dass Adipositas zu einem früheren Pubertätsbeginn führt, konsistent, allerdings ist unklar, wie Adipositas, Zeit und Verlauf der Pubertät miteinander verknüpft sind. (Wagner et al. 2013). Klar scheint, dass **bei Mädchen** steigende Fettleibigkeit mit einem früheren Menarchealter einhergeht, beide Faktoren gehen mit steigenden Gesundheitsrisiken einher (Wattigney et al. 1999; Jansen et al. 2015; Sloboda et al. 2007; Meulenijzer et al. 2015; Ahmed et al. 2009). So ist eine frühere Menarche bei Mädchen mit einem erhöhten Risiko an Übergewicht, Typ 2 Diabetes und Brustkrebs im Erwachsenenalter verbunden (Ahmed et al. 2009). Auch ist ein frühes Menarchealter ein Risikofaktor für eine Depression im Jugendalter (Kaltiala-Heino et al. 2003). Ein Verständnis der pubertätsregulierenden, darunter das Menarchealter regulierenden Faktoren hilft uns, die sexuelle/reproduktive Gesundheit bei Mädchen und Frauen besser zu verstehen (Sloboda et al. 2007).

In Europa und in den USA ist das Menarchealter um 2-3 Monate pro Jahrzehnt gesunken und stagniert nun bei 12,5 Jahren (Al-Sahab et al. 2011). In Deutschland liegt der Median des Menarchealters bei 12,8 Jahren (Robert-Koch-Institut 2008). **Für Jungen** wird der Einfluss des BMI auf den Pubertätsbeginn kontrovers diskutiert. Einige Studien sprechen dafür, dass Jungen mit höheren BMI-Werten früher in die Pubertät eintreten (Dai et al. 2014; Biro et al. 2006; Sandhu et al. 2006; Boyne et al. 2010; Leonibus et al. 2014). Andere Studien sprechen sich eher für einen späteren Pubertätseintritt aus (Wang 2002; Crocker et al. 2014; Kleber et al. 2011; Lee et al. 2010), wiederum andere sprechen sich für eine nicht konsistente Datenlage aus (Wang 2002; Ahmed et al. 2009; Buyken et al. 2009; Wagner et al. 2013). Gewichtsverlust bei übergewichtigen Kindern ist dahingegen mit einem früheren gonadotropinabhängigen Pubertätsbeginn bei Jungen und einem späteren Beginn bei Mädchen assoziiert (Reinehr et al. 2017).

2006 hat die WHO neue Standarts für anthropometrische Größen, darunter Größe, Gewicht und BMI veröffentlicht (WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age 2006, *siehe zu BMI-Verwendung auch: Onis, Onyango et al. 2007*). Diese zeigen normales Wachstum unter optimalen Bedingungen unabhängig der ethnischen Zugehörigkeit, des Sozialstatus und der Art der Ernährung (Onis et al. 2009). Die Kurven für Körpergröße, -gewicht und –Kopfumfang gehören zur Standartdiagnostik in der Pädiatrie. Da der BMI alters- und geschlechtsspezifisch ist, hat die AGA (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter) Referenzkurven publiziert, die regelmäßig modifiziert werden (Kromeyer-Hauschild et al. 2015). Die BMI-Kategorien wurden wie folgt definiert: Als übergewichtig werden Kinder und Jugendliche eingestuft, wenn der BMI über der 90. Perzentile liegt. Liegt der Wert oberhalb der 97. Perzentile, geht man von Adipositas aus, ein BMI oberhalb der 99,5. Perzentile spricht für eine extreme Adipositas. Zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Adipositas im Kindes- und Jugendalter wurden 2015 die überarbeitete S2 Leitlinie der AGA herausgegeben *(Wabitsch, M., Kunze, D. -->Cave: richtige Zitierweise überarbeiten).*

* *Siehe auch:*
* *(Sørensen und Juul 2015): Höherer BMI scheint eine frühere Pubertät zu bestimmen, allerdings scheinen die Reproduktionshormone (LH) niedriger bei adipoösen Mädchen zu sein*
* (Juul et al. 2006): Pubertätsentwicklung zw. Dänemarkt und US, BMI wichtig
  1. **Soziodemographische Faktoren**

Der soziale Status, beschrieben durch soziodemographische Faktoren wie Bildung, Einkommen oder Lebensform, hat Einfluss auf die Entwicklungschancen eines Kindes. Der Großteil der Kinder und Jugendlichen in Deutschland wächst zwar gesund auf, allerdings gibt es zum Teil stark ausgeprägte soziale Unterschiede (Robert-Koch-Institut 2008). Zahlreiche Studien zeigten in den letzten Jahren, dass die soziale Herkunft die gesundheitliche Entwicklung von Kindern und Jugendlichen entscheidend beeinflusst, so ist ein niedriger sozialer Status ist mit schlechteren Gesundheitszuständen und psychischen Auffälligkeiten assoziiert (Lampert und Kurth 2016; Klocke und Lampert 2001; Richter 2005). In der KiGGs-Studie des Robert-Koch-Instituts (und auch in dieser Arbeit) wurde der soziale Status anhand des mehrdimensionalen aggregierten Winkler Index erfasst mit Angaben der Eltern zu ihrer Schulbildung, beruflichen Qualifikation, beruflicher Stellung und zum Haushaltsnettoeinkommen (Nettoeinkommen aller Haushaltsmitglieder nach Abzug der Steuern und Sozialabgaben). Die Ausgangsvariablen wurden nach den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (Jöckel et al. 1998) erhoben, in Ordinalskalen mit jeweils sieben Kategorien eingeteilt, mit Punktwerten von 1 bis 7. Der Index kann die Werte von 3-21 Punkte annehmen. Es wurden 3 Statusgruppen gebildet: niedriger Sozialstatus: 3–8, mittlerer Sozialstatus: 9–14 und hoher Sozialstatus: 15–21. Für eine bessere Repräsentativität der Ergebnisse wurde die Analyse mit einem Gewichtungsfaktor durchgeführt, der Abweichungen der Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur korrigiert (Lampert und Kurth 2016). Auch in dieser Arbeit wird der Sozialstatus anhand des Winkler Index erfasst. *Auch die Daten von LIFE-Child, die in dieser Arbeit verwendet werden, müssen hinsichtlich der Repräsentativität betrachtet werden.*

Ein Zusammenhang zwischen soziodemographischen Faktoren und Adipositas scheint zu bestehen, wird allerdings in vielen Studien auch kontrovers diskutiert. Die KiGGs-Studie zeigt, dass Kinder aus niedrigen sozialen Schichten stärker von Übergewicht und Adipositas betroffen sind als in höheren sozialen Schichten (Lampert und Kurth 2016). Andere Studien stellen dies in Frage (Shrewsbury und Wardle 2008; Sobal und Stunkard 1989; Voss et al. 2014), vielmehr seien heute Jugendliche aller sozialer Schichten von Übergewicht bedroht (Voss et al. 2014). Die Mehrzahl der Studien spricht sich jedoch für den Zusammenhang aus, den auch die KiGGs-Studie zeigt. So zeigt die kürzlich veröffentlichte Review-Studie von (Newton et al. 2017), die 14 Studien aus entwickelten Ländern der Jahre 1990 bis 2015 zu diesem Thema untersuchte, dass bei Kindern und Erwachsenen eines niedrigeren sozialen Status die BMI-Werte höher sind. Allerdings gibt es hinsichtlich des Übergewichtes geschlechtsspezifische Unterschiede (Newton et al. 2017; Lampert und Kurth 2016), die auch in dieser Arbeit betrachtet werden sollen. „Beispiele hierfür sind die markanten sozialen Unterschiede im Vorkommen von psychischen und Verhaltensauffälligkeiten bei 3- bis 10-jährigen Jungen sowie in der Verbreitung von Übergewicht bei 11- bis 17-jährigen Mädchen“. Auch ein Zusammenhang zwischen Sozialstatus und Reifeentwicklung scheint stärker bei Mädchen ausgeprägt zu sein (Lampert und Kurth 2016). Es gibt Hinweise darauf, dass der sozioökonomische Status Einfluss auf die Pubertät hat (Nottelmann et al. 1987; Robert-Koch-Institut 2008). Das Alter bei Einsetzen der Menarche unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Sozial- und Migrationsstatus, allerdings scheint der Zusammenhang zwischen Sozialstatus und Reifeentwicklung stärker bei Mädchen als bei Jungen ausgeprägt zu sein. So zeigen Mädchen eines niedrigeren sozialen Status in der KiGGs-Studie ein früheres Menarchealter als in höheren sozialen Schichten, während der Zusammenhang zwischen Mutation und Sozialstatus bei Jungen nicht so stark ausgeprägt ist (Robert-Koch-Institut 2008).

Fest steht, dass der Sozialstatus Einfluss auf die Gesundheit hat. Diese Arbeit soll einen Beitrag zum besseren Verständnis zwischen soziodemographischen Größen und der der sexuellen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen leisten.

* 1. **Referenzintervalle**

Es erweist sich als schwierig, eine offizielle Definition für *Referenzwert* zu finden. Man könnte ihn als den „Wertebereich einer Messgröße, auf den der aktuelle Messwert bezogen wird“ bezeichnen. Es handelt sich allerdings stets um eine Richtlinie und ist kein definitiver Indikator der Aussage gesund oder pathologisch (Oswald o. J.). Referenzwerte sind nötig, um gemessene Werte einordnen und bewerten zu können, in der modernen Medizin sind sie nicht mehr wegzudenken. Alters- und geschlechtsbezogene Referenzintervalle bilden besonders in der Pädiatrie die Grundvoraussetzung für fundierte Diagnosen und weitere Therapiebestimmungen (Dörner 2009; *Dathan-Stumpf 2016)*). Dabei tauchen verschiedene Begriffe auf: Der Begriff „Normalwert“ wird teils anstelle des Begriffes „Referenzwert“ verwendet. Dies sollte jedoch vermieden werden, da das Wort „normal“ verschiedene, in der Medizin nicht eindeutige, Definitionen zulässt (Oswald o. J.; Dörner 2009). Die enger gefassten Begriffe „Referenzgrenzen“ und „Referenzintervalle“ werden zusammen mit dem Begriff „Referenzwerte“ zunehmend international gebraucht. Referenzwerte dienen der Gegenüberstellung eines klinisch-chemischen Messwertes mit Werten einer „gesunden“ Referenzgruppe (Dörner 2009). In Ermangelung einer weltweit einheitlichen Nomenklatur für Referenzwerte, verfasste das *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) ein Konzept der Referenzwerte, in der alle zur Theorie beitragenden Begriffe in eine Beziehung zueinander dargestellt werden (Dörner 2009). So heißt es beispielsweise: „A reference value is the value obtained by observation or measurement of a particular type of quantity on an individual belonging to a reference sample group” and “A reference interval is the interval between, and including, two reference limits” (Solberg 1987). Referenzwerte werden statistisch aus einem Kollektiv gesunder Personen ermittelt. Eine in den letzten Jahren übliche Festlegung besagt, dass 95% der ermittelten Werte in einem definierten Bereich liegen sollen, jeweils 2,5% befinden sich unterhalb und oberhalb der Bereichsgrenzen (Hallbach 2006). Demnach liegen die Referenzwerte im klinischen Labor oft zwischen der 2,5 und 97,5 Perzentile. *Auch die „Normalbereiche“ werden an einem Kollektiv von offensichtlich Gesunden erhoben, die Normalwerte sind die Grenzen, in denen 95% der Messwerte liegen. Referenzbereiche und Entscheidungsgrenzen sind für eine „optimale Trennung zwischen Gesunden und Kranken“ jedoch besser. Ein Wert außerhalb des Normalbereichs muss nicht automatisch als pathologisch bewertet werden, da „jeder 20. Wert definitionsgemäß bei gesunden außerhalb der angegebenen Grenzen liegen [kann]“* *(Wikipedia 2017). 🡪 relevant?*

Referenzwerte für LH und FSH: Die Messung der Sexualhormone LH und FSH ist nicht einfach, zumal gerade LH bei postmenarchalen Mädchen stark zyklusabhängig sind und stark variieren kann. Nicht jede Studie zu Referenzintervallen endokriner Marker ist für eine gute Vergleichbarkeit geeignet. Viele Studien basieren noch auf einer relativ kleinen Anzahl von Kindern (Albertsson-Wikland et al. 1997; Nottelmann et al. 1987) oder wurden bei hospitalisierten Kindern erhoben (Soldin et al. 2005), was in Frage gestellt wird (Tahmasebi et al. 2017). Zudem basiert die Erhebung vieler Referenzintervalle auf alten Methoden (Konforte et al. 2013; Soldin et al. 1995) (🡪*informieren, welche Methoden/neu veraltet sind*). Pädiatrische Referenzwerte sind z.B. bei (Soldin et al. 2005) für 800 Kinder und Jugendliche (0-19yr) erstellt worden, allerdings bei hospitalisierten Patienten. Die Messung der endokrinen Marker hat sich aber in den letzten 15 Jahren verbessert.

In verschiedenen Studien wurden pädiatrische Referenzwerte für LH und FSH erhoben und teils verglichen (Zec et al. 2012; Chan et al. 2009; Kulasingam et al. 2010; Soldin et al. 2005; Elmlinger et al. 2002). In einer Studie von (Zec et al. 2012) wurden mit dem Roche-Immunoassay-Analyzer Referenzwerte für Serumkonzentrationen von LH/FSH bei 948 präpubertären Kindern (1-11yr) erstellt. In der Studie wird angeführt, dass es bis dahin noch keine pädiatrischen Referenzintervalle für LH, FSH (und E2, P, und T) gebe bzw. dass erstmalig eine so große Zahl an Kindern für diese Altersstufen in einer solchen Studie inkludiert sei. Die Ergebnisse wurden mit zwei anderen Studien verglichen: In einer anderen Studie von (Chan et al. 2009) wurden pädiatrische Referenzwerte (0-20yr, ca. 1500 Kinder) u.a. für LH und FSH mit dem „Abott Architect system“ im Rahmen des CALIPER präsentiert. Das CALIPER (Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals) ist eine nationsübergreifende Initiative mit dem Ziel, pädiatrische Referenzintervalle zu definieren und aktuelle Lücken zu schließen. Ebenfalls im Rahmen des CALIPER wurden in einer Studie von (Kulasingam et al. 2010) Referenzintervalle u.a. für LH und FSH von 600 Kindern (0-20yr) altersspezifisch und geschlechtsabhängig erstellt (mit dem Roche cobas 6000 analyzer). Die Referenzwerte bei (Zec et al.) glichen den Werten präpubertärer Kinder bei den CALIPER-Studien, wenngleich andere Analysemethoden angewendet worden waren. Die aktuellste Erhebung von Referenzintervallen aus der Studienpolulation der CALIPER-Studie u.a. für LH und FSH ist von 2013. Auf der Basis von 1243 gesunden, nicht-hospitalisierten Kindern und Jugendlichen wurden alters-, geschlechts- und Pubertätsstadien abhängige Referenzintervalle erhoben (Konforte et al. 2013). Auch diese Studie zeigt jedoch ihre Grenzen dahingehend auf, dass für einige (u.a. für die pubertätsabhängigen) Gruppeneinteilungen nur eine kleine Anzahl an Probanden zu Verfügung stand. In einer Studie von (Elmlinger et al. 2002) wurden pädiatrische Referenzwerte in Bezug auf Alter, Geschlecht und sexuelle Reife von ca. 800 Kindern (0-19yr) erstellt.

Unterschiede bei Referenzwerten: Referenzwerte können sich bei verschiedenen Studien leicht unterscheiden. Variation der Methoden und Ergebnisse von unterschiedlich durchgeführten Analysemethoden erschweren die Anwendung von Referenzwerten. Dies betrifft v. a. Immunoassays, da unterschiedliche Prüfverfahren je ihre eigenen Antikörper, die in ihren Eigenschaften differieren können, verwenden und auch die Standarts abweichen können. So ist es notwendig, dass jede Plattform eigene, Plattform-spezifische Referenzwerte erstellt, wie auch das CLSI empfiehlt (Karbasy et al. 2016; Konforte et al. 2013). Auch werden bevölkerungsbezogene Referenzwerte empfohlen, bzw. wird Laboren empfohlen die Werte für die eigene Population zuüberprüfen (Cortés et al. 1999; Konforte et al. 2013; Oswald o. J.). Die *Internatinal Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC)und auch das *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) haben genaue Empfehlungen bzgl. der Analyse von Referenzintervallen abgegeben (CLSI 2008). Diese beziehen sich aber eher auf festgelegte Altersgruppen (Dathan-Stumpf). Bei einer Subgruppe von mindestens 120 Probanden kann eine nicht-parametrische Analyse erfolgen. Bei weniger als 120, aber mindestens 40 Individuen, können parametrische Verfahren angewendet werden, vorausgesetzt es liegt eine Gauß’sche Normalverteilung vor *(Dathan-Stumpf)*. In dieser Arbeit wird für die Erstellung von Referenzintervallen die LMS-Methode nach Cole (Cole et al. 2009; Cole und Green 1992) angewendet, die auch in der KiGGs-Studie (Robert-Koch-Institut 2008) angewendet wurde. Diese Methode erlaubt eine kontinuierliche Betrachtung über das korrekte Alter, ohne Erstellung von Altersgruppen.

Vor dem Hintergrund der Wichtigkeit Plattform-spezifischer Referenzwerte soll es nun Teil dieser Arbeit werden, aus den Daten von LIFE-Child LH,- und FSH-Referenzwerte für Kinder und Jugendliche zu ermitteln.

* 1. **Die LIFE-Child-Studie**

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen von Teilnehmern aus der LIFE-Child Studie. LIFE Child ist ein Teilprojekt des „„Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen“ und wurde durch die zuständige Ethikkommission (Aktenzeichen: Reg. Nr. 264-10-19042010) als positiv bewertet(*Rieger et al.*). Von den Teilnehmern wird im Rahmen dieses Projektes seit 2011 ein großes Spektrum an labordiagnostischen, anthropometrischen und soziodemographischen Merkmalen erfasst. Die LIFE-Kohorten werden in LIFE-Health-Child (A2-Kohorte; 1-18 Jahre), Geburtskohorte und Schwangere und LIFE-Obesity (B1-Kohorte; 6-18 Jahre) unterteilt. Die Teilnehmer der LIFE-Health-Kohorte setzen sich aus Freiwilligen der Bevölkerung Leipzigs zusammen. Rekrutiert werden sie über niedergelassene Kinderärzte, das Gesundheitsamt, Flyer in Arztpraxen, Öffentlichkeitsarbeit und über die Ambulanz der Leipziger Kinderklinik. In dieser Arbeit wurden ausschließlich gesunde Probanden inkludiert. Da es sich um ein longitudinales Studiendesign handelt, gehen mehrere Messzeitpunkte der einzelnen Studienteilnehmer bzw. der Familien in die Analysen ein.

*Siehe für Beschreibung der Studie auch: Almstrup et al.*

* 1. **Hypothesen und Fragestellungen**

Referenzintervallen der Hormone LH und FSH kommt in der Pädiatrie hinsichtlich der Reifeentwicklung und der Diagnostik von Entwicklungsstörungen eine wichtige Bedeutung zu. *Zentrale Hypothese:* Es wird angenommen, dass der BMI als auch der Sozialstatus die Serumspiegel von LH und FSH beeinflussen. Es ergeben sich neben dem Ziel der Ermittlung von LH- und FSH-Referenzintervallen daraus folgende Fragestellungen:

1. Ermittlung von aktuellen geschlechtsspezifischen Referenzintervallen für LH und FSH kontinuierlich über das Alter an einer gesunden bevölkerungsbezogenen Kohorte.
2. Korrelieren die LH- und FSH-Werte mit den Pubertätsstadien? Gehen erhöhte LH-Werte in der (frühen) Kindheit gehen mit einem (frühen) Pubertätsbeginn einher?
3. Treten übergewichtige Kinder früher als normalgewichtige Kinder in die Pubertät ein?
4. Haben übergewichtige Kinder höhere LH- und FSH-Werte als normalgewichtige Kinder?
5. Treten Kinder aus niedrigen sozialen Schichten eher in die Pubertät ein als Kinder aus gehobenen sozialen Schichten?

Literaturverzeichnis

Ahmed, M. Lynn; Ong, Ken K.; Dunger, David B. (2009): Childhood obesity and the timing of puberty. In: *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 20 (5), S. 237–242. DOI: 10.1016/j.tem.2009.02.004.

Albertsson-Wikland, Kerstin; Rosberg, Sten; Lannering, Birgitta; Dunkel, Leo; Selstam, Gunnar; Norjavaara, Ensio (1997): Twenty-Four-Hour Profiles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels. A Semilongitudinal Study throughout Puberty in Healthy Boys 1. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (2), S. 541–549. DOI: 10.1210/jcem.82.2.3778.

Al-Sahab, B.; Adair, L.; Hamadeh, M. J.; Ardern, C. I.; Tamim, H. (2011): Impact of Breastfeeding Duration on Age at Menarche. In: *American Journal of Epidemiology* 173 (9), S. 971–977. DOI: 10.1093/aje/kwq496.

Andersson, Anna-Maria; Toppari, Jorma; Haavisto, Anne-Maarit; Petersen, Jørgen H.; Simell, Tuula; Simell, Olli; Skakkebæk, Niels E. (1998): Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants. Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men 1. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83 (2), S. 675–681. DOI: 10.1210/jcem.83.2.4603.

Beitins, I. Z.; Padmanabhan, V.; Kasa-Vubu, J.; Kletter, G. B.; Sizonenko, P. C. (1990): Serum bioactive follicle-stimulating hormone concentrations from prepuberty to adulthood: a cross-sectional study. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 71 (4), S. 1022–1027. DOI: 10.1210/jcem-71-4-1022.

Biro, Frank M.; Khoury, Philip; Morrison, John A. (2006): Influence of obesity on timing of puberty. In: *International journal of andrology* 29 (1), 272-7; discussion 286-90. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00602.x.

Blogowska, A.; Rzepka-Gorska, I.; Zoltowski, S. (2005): Sex features at menarche in relation to gonadotropin, estradiol and sex hormone-binding globulin concentrations in girls with constitutional delay of puberty. Preliminary report. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 20 (5), S. 270–273. DOI: 10.1080/09513590400027356.

Böhm, A.; Friese, E.; Greil, H.; Lüdecke, K. (2002): Körperliche Entwicklung und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150 (1), S. 48–57. DOI: 10.1007/s112-002-8180-1.

Bourguignon, J. P.; Gérard, A.; Alvarez Gonzalez, M. L.; Franchimont, P. (1992): Neuroendocrine mechanism of onset of puberty. Sequential reduction in activity of inhibitory and facilitatory N-methyl-D-aspartate receptors. In: *J. Clin. Invest.* 90 (5), S. 1736–1744. DOI: 10.1172/JCI116047.

Bourguignon, Jean-Pierre; Juul, Anders (2012): Normal female puberty in a developmental perspective. In: Pediatric and Adolescent Gynecology, Bd. 22: Karger Publishers, S. 11–23.

Boyne, M. S.; Thame, M.; Osmond, C.; Fraser, R. A.; Gabay, L.; Reid, M.; Forrester, T. E. (2010): Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (7), S. 3194–3200. DOI: 10.1210/jc.2010-0080.

Busch, Alexander S.; Hagen, Casper P.; Main, Katharina M.; Pereira, Anita; Corvalan, Camila; Almstrup, Kristian et al. (2017): Genetic Variation of Follicle-Stimulating Hormone Action Is Associated With Age at Testicular Growth in Boys. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102 (5), S. 1740–1749. DOI: 10.1210/jc.2016-4013.

Buyken, Anette E.; Karaolis-Danckert, Nadina; Remer, Thomas (2009): Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. In: *The American journal of clinical nutrition* 89 (1), S. 221–230. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26733.

Chan, Man Khun; Seiden-Long, Isolde; Aytekin, Mujdat; Quinn, Frank; Ravalico, Tricia; Ambruster, David; Adeli, Khosrow (2009): Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER). Pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200. In: *Clinical Biochemistry* 42 (9), S. 885–891. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.01.014.

Chemaitilly, W.; Trivin, C.; Adan, L.; Gall, V.; Sainte-Rose, C.; Brauner, R. (2001): Central precocious puberty: clinical and laboratory features. In: *Clinical endocrinology* 54 (3), S. 289–294.

Chen, Xiaoli; Wang, Youfa (2009): The influence of sexual maturation on blood pressure and body fatness in African-American adolescent girls and boys. In: *Am. J. Hum. Biol.* 21 (1), S. 105–112. DOI: 10.1002/ajhb.20832.

Clarkson, J.; Boon, W. C.; Simpson, E. R.; Herbison, A. E. (2009): Postnatal development of an estradiol-kisspeptin positive feedback mechanism implicated in puberty onset. In: *Endocrinology* 150 (7), S. 3214–3220. DOI: 10.1210/en.2008-1733.

CLSI, Defining (2008): Establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. In: *Approved Guideline, Document C28-A3, 3rd edn., Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania*.

Cole, T. J.; Green, P. J. (1992): Smoothing reference centile curves. The lms method and penalized likelihood. In: *Statist. Med.* 11 (10), S. 1305–1319. DOI: 10.1002/sim.4780111005.

Cole, T. J.; Stanojevic, S.; Stocks, J.; Coates, A. L.; Hankinson, J. L.; Wade, A. M. (2009): Age- and size-related reference ranges: a case study of spirometry through childhood and adulthood. In: *Statistics in medicine* 28 (5), S. 880–898. DOI: 10.1002/sim.3504.

Cortés, Blanco A.; Ferrández, Longás A.; Mayayo, Dehesa E.; Labarta, Aizpún J. I. (1999): [Reference values of FSH, LH, total testosterone, free testosterone, 17-beta-estradiol and SHBG in healthy children in Zaragoza]. In: *Anales espanoles de pediatria* 51 (2), S. 159–166.

Crocker, Melissa K.; Stern, Elizabeth A.; Sedaka, Nicole M.; Shomaker, Lauren B.; Brady, Sheila M.; Ali, Asem H. et al. (2014): Sexual dimorphisms in the associations of BMI and body fat with indices of pubertal development in girls and boys. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (8), E1519-29. DOI: 10.1210/jc.2014-1384.

Dai, Y. L.; Fu, J. F.; Liang, L.; Gong, C. X.; Xiong, F.; Luo, F. H. et al. (2014): Association between obesity and sexual maturation in Chinese children: a muticenter study. In: *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 38 (10), S. 1312–1316. DOI: 10.1038/ijo.2014.116.

Dörner, Klaus (2009): Klinische Chemie und Hämatologie. 69 Tabellen;[Taschenlehrbuch]: Georg Thieme Verlag.

Elmlinger, M. W.; Kuhnel, W.; Ranke, M. B. (2002): Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 40 (11), S. 1151–1160. DOI: 10.1515/CCLM.2002.202.

Frisch, R. E. (1987): Body fat, menarche, fitness and fertility. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 2 (6), S. 521–533.

Hallbach, Jürgen (2006): Klinische Chemie für den Einstieg: Georg Thieme Verlag.

Jöckel, Karl-Heinz; Babitsch, Birgit; Bellach, Bärbel-Maria; Bloomfield, Kim; Hoffmeyer-Zlotnik, Jürgen H. P.; Winkler, Joachim; Wolf, Christof (1998): Messung und Quantifizierung soziodemographischer Merkmale in epidemiologischen Studien. In: *Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie. RKI-Schriften* 1 (1998), S. 7–38.

Jockenhovel, F.; Fingscheidt, U.; Khan, S. A.; Behre, H. M.; Nieschlag, E. (1990): Bio and immuno-activity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men. In: *Clinical endocrinology* 33 (5), S. 573–584.

Juul, Anders; Teilmann, Greta; Scheike, T.; Hertel, N. T.; Holm, K.; Laursen, E. M. et al. (2006): Pubertal development in Danish children. Comparison of recent European and US data. In: *International journal of andrology* 29 (1), S. 247–255.

Kaltiala-Heino, Riittakerttu; Kosunen, Elise; Rimpela, Matti (2003): Pubertal timing, sexual behaviour and self-reported depression in middle adolescence. In: *Journal of adolescence* 26 (5), S. 531–545.

Karbasy, Kimiya; Lin, Danny C.C.; Stoianov, Alexandra; Chan, Man Khun; Bevilacqua, Victoria; Chen, Yunqi; Adeli, Khosrow (2016): Pediatric reference value distributions and covariate-stratified reference intervals for 29 endocrine and special chemistry biomarkers on the Beckman Coulter Immunoassay Systems. A CALIPER study of healthy community children. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 54 (4). DOI: 10.1515/cclm-2015-0558.

Kleber, Michaela; Schwarz, Alexandra; Reinehr, Thomas (2011): Obesity in children and adolescents: relationship to growth, pubarche, menarche, and voice break. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 24 (3-4), S. 125–130.

Kletter, G. B.; Padmanabhan, V.; Brown, M. B.; Reiter, E. O.; Sizonenko, P. C.; Beitins, I. Z. (1993): Serum bioactive gonadotropins during male puberty: a longitudinal study. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 76 (2), S. 432–438. DOI: 10.1210/jcem.76.2.8432787.

Klocke, A.; Lampert, T. (2001): Armut bei Kindern und Jugendlichen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 3): Berlin.

Konforte, Danijela; Shea, Jennifer L.; Kyriakopoulou, Lianna; Colantonio, David; Cohen, Ashley H.; Shaw, Julie et al. (2013): Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals. In: *Clinical chemistry* 59 (8), S. 1215–1227. DOI: 10.1373/clinchem.2013.204123.

Kromeyer-Hauschild, K.; Moss, A.; Wabitsch, M. (2015): Referenzwerte für den body-mass-index für kinder, jugendliche und erwachsene in deutschland. In: *Adipositas–Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie* 9 (3), S. 123–127.

Kuiri-Hänninen, Tanja; Sankilampi, Ulla; Dunkel, Leo (2014): Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy. Minipuberty. In: *Horm Res Paediatr* 82 (2), S. 73–80. DOI: 10.1159/000362414.

Kulasingam, Vathany; Jung, Benjamin P.; Blasutig, Ivan M.; Baradaran, Sanaz; Chan, Man Khun; Aytekin, Mujdat et al. (2010): Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas® 6000 analyzer—A CALIPER pilot study. In: *Clinical Biochemistry* 43 (13-14), S. 1045–1050. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.05.008.

Lampert, T.; Kurth (2016): Sozialer Status und Gesundheit von Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) - Socioeconomic Status and Health in Children and Adolescents: Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 01.01.2016. Online verfügbar unter urn:nbn:de:0257-1004530.

Lee, Joyce M.; Kaciroti, Niko; Appugliese, Danielle; Corwyn, Robert F.; Bradley, Robert H.; Lumeng, Julie C. (2010): Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 164 (2), S. 139–144. DOI: 10.1001/archpediatrics.2009.258.

Leidenberger, F.; Strowitzki, T.; Ortmann, O. (2014): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter https://books.google.de/books?id=8lNbBAAAQBAJ.

Leonibus, C. de; Marcovecchio, M. L.; Chiavaroli, V.; Giorgis, T. de; Chiarelli, F.; Mohn, A. (2014): Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal study in boys and girls. In: *Pediatric obesity* 9 (4), S. 292–299. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2013.00176.x.

Lomniczi, Alejandro; Loche, Alberto; Castellano, Juan Manuel; Ronnekleiv, Oline K.; Bosch, Martha; Kaidar, Gabi et al. (2013): Epigenetic control of female puberty. In: *Nat Neurosci* 16 (3), S. 281–289. DOI: 10.1038/nn.3319.

Manikkam, Mohan; Guerrero-Bosagna, Carlos; Tracey, Rebecca; Haque, Md. M.; Skinner, Michael K.; Shioda, Toshi (2012): Transgenerational Actions of Environmental Compounds on Reproductive Disease and Identification of Epigenetic Biomarkers of Ancestral Exposures. In: *PLoS ONE* 7 (2), e31901. DOI: 10.1371/journal.pone.0031901.

Matkovic, V.; Ilich, J. Z.; Badenhop, N. E.; Skugor, M.; Clairmont, A.; Klisovic, D.; Landoll, J. D. (1997): Gain in Body Fat Is Inversely Related to the Nocturnal Rise in Serum Leptin Level in Young Females 1. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (5), S. 1368–1372. DOI: 10.1210/jcem.82.5.3917.

Newton, Suzy; Braithwaite, Dejana; Akinyemiju, Tomi F. (2017): Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. In: *PLoS ONE* 12 (5), e0177151. DOI: 10.1371/journal.pone.0177151.

Nieschlag, Eberhard; Behre, Hermann M.; van Ahlen, Hermann (Hg.) (2001): Andrology. Male reproductive health and dysfunction. 2. ed. Berlin: Springer.

Nottelmann, Editha D.; Susman, Elizabeth J.; Dorn, Lorah D.; Inoff-Germain, Gale; Loriaux, D.Lynn; Cutler, Gordon B.; Chrousos, George P. (1987): Developmental processes in early adolescence. In: *Journal of Adolescent Health Care* 8 (3), S. 246–260. DOI: 10.1016/0197-0070(87)90428-1.

Onis, M. de; Garza, C.; Onyango, A. W.; Rolland-Cachera, M-F (2009): Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la sante pour les nourrissons et les jeunes enfants. In: *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 16 (1), S. 47–53. DOI: 10.1016/j.arcped.2008.10.010.

Onis, Mercedes de; Onyango, Adelheid W.; Borghi, Elaine; Siyam, Amani; Nishida, Chizuru; Siekmann, Jonathan (2007): Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. In: *Bulletin of the World health Organization* 85 (9), S. 660–667.

Oswald, Sonntag (o. J.): Was ist Normal? - Interpretation von Referenzintervallen. Hg. v. Bio-Rad Laboratories GmbH. Online verfügbar unter http://www.qcnet.com/Portals/64/PDFs/OK%202013/QSD%20Seminarvortr%C3%A4ge%202013/Aspekte%20QC%20etc/Interpretation%20Referenzintervalle.pdf, zuletzt geprüft am 11.05.2017.

Parent, Anne-Simone; Teilmann, Grete; Juul, Anders; Skakkebaek, Niels E.; Toppari, Jorma; Bourguignon, Jean-Pierre (2003): The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. In: *Endocrine Reviews* 24 (5), S. 668–693. DOI: 10.1210/er.2002-0019.

Rassow, Joachim (2008): Biochemie. 50 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter http://www.thieme.de/ebooklibrary/inhalte/3131253517/index.html.

Reinehr, Thomas; Bosse, Christina; Lass, Nina; Rothermel, Juliane; Knop, Caroline; Roth, Christian Ludwig (2017): Effect of Weight Loss on Puberty Onset in Overweight Children. In: *The Journal of Pediatrics* 184, 143-150.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.066.

Richter, Matthias (2005): Gesundheit und Gesundheitsverhalten im Jugendalter. Der Einfluss sozialer Ungleichheit. Wiesbaden, s.l.: VS Verlag für Sozialwissenschaften. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-322-89929-3.

Robert-Koch-Institut (2008): Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bericht für den Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen ; [Ergebnisse des Nationalen Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS)]. Unter Mitarbeit von Kerstin Horch. Berlin.

Rosenfield, Robert L.; Bordini, Brian (2010): Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. In: *Brain Research* 1364, S. 186–197. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.088.

Sandhu, J.; Ben-Shlomo, Y.; Cole, T. J.; Holly, J.; Davey Smith, G. (2006): The impact of childhood body mass index on timing of puberty, adult stature and obesity: a follow-up study based on adolescent anthropometry recorded at Christ's Hospital (1936-1964). In: *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 30 (1), S. 14–22. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803156.

Shrewsbury, Vanessa; Wardle, Jane (2008): Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. In: *Obesity (Silver Spring, Md.)* 16 (2), S. 275–284. DOI: 10.1038/oby.2007.35.

Sloboda, Deborah M.; Hart, Roger; Doherty, Dorota A.; Pennell, Craig E.; Hickey, Martha (2007): Age at Menarche. Influences of Prenatal and Postnatal Growth. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (1), S. 46–50. DOI: 10.1210/jc.2006-1378.

Sobal, J.; Stunkard, A. J. (1989): Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. In: *Psychological bulletin* 105 (2), S. 260–275.

Solberg, H. E. (1987): Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. In: *Clinica Chimica Acta* 165 (1), S. 111–118. DOI: 10.1016/0009-8981(87)90224-5.

Soldin, O. P.; Hoffman, E. G.; Waring, M. A.; Soldin, S. J. (2005): Pediatric reference intervals for FSH, LH, estradiol, T3, free T3, cortisol, and growth hormone on the DPC IMMULITE 1000. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 355 (1-2), S. 205–210. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.01.006.

Soldin, Steven J.; Morales, Antonio; Albalos, Fedee; Lenherr, Sara; Rifai, Nader (1995): Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, freeT4, freeT3, T-uptake, IgE, and ferritin. In: *Clinical Biochemistry* 28 (6), S. 603–606. DOI: 10.1016/0009-9120(95)00038-5.

Sørensen, Kaspar; Juul, Anders (2015): BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. In: *European Journal of Endocrinology* 173 (2), S. 227–235.

Starka, L.; Hill, M.; Hampl, R.; Huhtaniemi, I. T. (1999): Prevalence of genetic variants of luteinizing hormone in the Czech Republic. In: *Casopis lekaru ceskych* 138 (22), S. 686–688.

Tahmasebi, Houman; Higgins, Victoria; Fung, Angela W. S.; Truong, Dorothy; White-Al Habeeb, Nicole M. A.; Adeli, Khosrow (2017): Pediatric reference intervals for biochemical markers. Gaps and challenges, recent national initiatives and future perspectives. In: *EJIFCC* 28 (1), S. 43.

Tinggaard, Jeanette; Mieritz, Mikkel Grunnet; Sørensen, Kaspar; Mouritsen, Annette; Hagen, Casper P.; Aksglaede, Lise et al. (2012): The physiology and timing of male puberty. In: *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 19 (3), S. 197–203.

Voss, Linda D.; Hosking, Joanne; Metcalf, Brad S.; Jeffery, Alison N.; Fremeaux, Alissa E.; Wilkin, Terence J. (2014): Metabolic risk in contemporary children is unrelated to socio-economic status: longitudinal study of a UK urban population (EarlyBird 42). In: *Pediatric diabetes* 15 (3), S. 244–251. DOI: 10.1111/pedi.634.

Wabitsch, M., Kunze, D.: Konsensbasierte (S2) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Version 15.10.2015; www.a-g-a.de. Online verfügbar unter http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/AGA\_S2\_Leitlinie.pdf, zuletzt geprüft am 23.05.2017.

Wagner, IV; Sergeyev, E.; Dittrich, K.; Gesing, J.; Neef, M.; Adler, M. et al. (2013): Does childhood obesity affect sexual development? In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (4), S. 504–510. DOI: 10.1007/s00103-012-1617-x.

Wang, Y. (2002): Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. In: *PEDIATRICS* 110 (5), S. 903–910.

WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age (2006). In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement* 450, S. 76–85.

Wikipedia (Hg.) (2017): Laboratoriumsmedizin. Online verfügbar unter https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=164170873, zuletzt aktualisiert am 30.04.2017, zuletzt geprüft am 11.05.2017.

Zabransky, S.; Weinand, C.; Schmidgen, A.; Schafmeister, C.; Müller, S.; Hollinger-Philipp, R.; Danker-Hopfe, H. (2000): Saarländische Wachstumsstudie: Perzentilenkurven für Körperhöhe, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI) für saarländische Jungen und Mädchen im Alter zwischen 4 und 18 Jahren. In: *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 150 (7), S. 145–152.

Zec, Ivana; Kučak, Ivana; Begčević, Ilijana; Šimundić, Ana-Maria; Tišlarić-Medenjak, Dubravka; Megla, Željka Bukovec; Vrkić, Nada (2012): Reference intervals for reproductive hormones in prepubertal children on the automated Roche cobas e 411 analyzer. In: *Clinical Biochemistry* 45 (15), S. 1206–1212. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.05.019.

**III ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT**

Hiermit erkläre ich, Lea Katharina Jeanette Oelkers, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteilig waren.

…………………………………….. ……………………………………………

Datum Unterschrift

1. *International Obesity Task Force. IOTF Childhood Obesity* Report May 2004. EU childhood obesity ‘out of control’. 2006. [↑](#footnote-ref-1)