

Hans-Christoph Steinhausen (Hrsg.)

Entwicklungs- störungen im Kindes- und Jugendalter

Ein interdisziplinäres Handbuch

Kohlhammer

Wichtiger Hinweis:

Die Verfasser haben größte Mühe darauf verwandt, dass die Angaben von Medikamenten, ihren Dosierungen und Applikationen dem jeweiligen Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen.

Da jedoch die Medizin als Wissenschaft ständig im Fluss ist, da menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, übernimmt der Verlag für derartige Angaben keine Gewähr.

Jeder Anwender ist daher dringend aufgefordert, alle Angaben auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Verantwortung des Benutzers.

H.-C. Steinhausen (Hrsg.)

Entwicklungsstörungen im Kindes- und Jugendalter

Ein interdisziplinäres Handbuch

Unter Mitarbeit von
C. Bormann-Kischkel, B. Gasteiger-Klicpera,
A. v. Gontard, C. Klicpera, G. Lehmkuhl,
P. Melchers, G. Neuhäuser, K.-J. Neumärker,
M. Ptok, W. v. Suchodoletz, E. Schulz,
N. Stahnke, A. Warnke, D. Wolke

Verlag W. Kohlhammer

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Steinhausen, Hans-Christoph:

Entwicklungsstörungen im Kindes- und Jugendalter : Ein interdisziplinäres Handbuch / Hrsg. : Hans-Christoph Steinhausen. – Stuttgart ; Berlin ; Köln : Kohlhammer, 2001

ISBN 978-3-17-026629-2

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Alle Rechte vorbehalten

© 2001 W. Kohlhammer GmbH

Stuttgart Berlin Köln

Verlagsort: Stuttgart

Umschlag: Gestaltungskonzept Peter Horlacher

Gesamtherstellung:

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. Stuttgart

Printed in Germany

Inhalt

Autorenverzeichnis		VII	
Vorwort		IX	
1	Wachstumsstörungen	N. Stahnke	1
2	Motorische Störungen	G. Neuhäuser	22
3	Störungen des visuellen Systems	E. Schulz	43
4	Hörstörungen	M. Ptok	61
5	Sprach- und Sprechstörungen	W. v. Suchodoletz	88
6	Störungen der Ausscheidung	A. v. Gontard	114
7	Schlafstörungen	D. Wolke	148
8	Geistige Behinderung	H.-C. Steinhausen	168
9	Autismus	C. Klicpera, C. Bormann-Kischkel und B. Gasteiger-Klicpera	197
10	Hirnfunktionsstörungen	G. Lehmkuhl und P. Melchers	216
11	Lese-Rechtschreibstörung	A. Warnke	230
12	Rechenstörungen	K.-J. Neumärker	255
Register			265

Autorenverzeichnis

Dr. phil. Christiane Bormann-Kischkel
Bezirksklinikum Regensburg
Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Universitätsstraße 84
D-93053 Regensburg

Dr. phil. Barbara Gasteiger-Klicpera
Abteilung für Angewandte und
Klinische Psychologie
Institut für Psychologie der Universität Wien
Universitätsstraße 7
A-1010 Wien

PD Dr. med. Alexander von Gontard
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
der Universität zu Köln
Robert-Koch-Straße 10
D-50931 Köln

Prof. Dr. med. Dr. phil. C. Klicpera
Institut für Psychologie der Universität Wien
Abteilung für Angewandte und
Klinische Psychologie
Universitätsstraße 7
A-1010 Wien

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Lehmkuhl
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
der Universität zu Köln
Robert-Koch-Straße 10
D-50931 Köln-Lindenthal

Dr. rer. nat. Peter Melchers
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
der Universität zu Köln
Robert-Koch-Straße 10
D-50931 Köln-Lindenthal

Prof. Dr. med. Gerhard Neuhäuser
Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Medizinisches Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Klinikum der Justus-Liebig-Universität
Feulgenstraße 12
D-35392 Gießen

Prof. Dr. med. K.-J. Neumärker
Universitätsklinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes-
und Jugendalters
Charité Campus Mitte
Medizinische Fakultät der
Humboldt-Universität zu Berlin
Schumannstraße 20/21
D-10098 Berlin

Prof. Dr. med. Martin Ptok
Klinik und Poliklinik für
Phoniatrie und Pädaudiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover

Prof. Dr. med. Elisabeth Schulz
Universitätsklinikum Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Abteilung für Pleoptik und Orthoptik
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Nikolaus Stahnke
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätskrankenhauses Eppendorf
Martinstraße 52
D-20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Dr. phil.
Hans-Christoph Steinhausen
Zentrum für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Universität Zürich
Neumünsterallee 9
Postfach
CH-8032 Zürich

Prof. Dr. med. Waldemar von Suchodoletz
Spezialambulanz und Forschungsabteilung
Institut für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Nussbaumstraße 7
D-80336 München

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Andreas Warnke
Universitäts-Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und Psychotherapie
Füchslinstraße 15
D-97080 Würzburg

Prof. Dr. phil. Dieter Wolke
University of Hertfordshire
Dept. of Psychology, DWRU
College Lane
GB-Hatfield, Herts AL 109AB

Vorwort

Entwicklungsstörungen werden typischerweise auf die Lebensphasen von Kindheit und Jugend bezogen, weil dies die Abschnitte der menschlichen Lebensspanne mit der ausgeprägtesten Entwicklungsdynamik sind. Im Wechselspiel von biologischer Differenzierung und Reifung einerseits und psychologischer Entwicklung kognitiver sowie sozio-emotionaler Funktionen andererseits liegen Risiken für den Aufbau einer gesunden Persönlichkeit begründet. Nicht wenige Kinder und Jugendliche sind derartigen Risiken ausgesetzt und bedürfen bei Störungen und Verzögerungen ihrer Entwicklung professionelle Hilfe.

Unter den medizinischen Fachdisziplinen beschäftigen sich bevorzugt die Klinische Pädiatrie mit ihren Spezialisierungen in den Bereichen von Sozialpädiatrie, Neuropädiatrie und Endokrinologie, aber auch die Augenheilkunde, die Phoniatrie-Pädaudiologie sowie in besonderem Maße die Kinder- und Jugendpsychiatrie mit den verschiedenen Formen von Entwicklungsstörungen. Das Wissen und die klinische Erfahrung dieser medizinischen Disziplinen sind umfangreich und prinzipiell für die Praxis verfügbar. Allerdings gewährleistet die Organisationsform der medizinischen Versorgung durch Spezialdisziplinen nicht eine hinlängliche Verfügbarkeit dieses Wissens sowohl in der Primärversorgung als auch im begrenzt betriebenen interdisziplinären Austausch. Lediglich in den interdisziplinär organisierten Sozialpädiatrischen Zentren einiger Regionen ist dieser interdisziplinäre Arbeitsansatz unter einem Dach in der klinischen Versorgung hinlänglich berücksichtigt.

Für die Praxis vor allem in der Primärversorgung durch Allgemein- und Kinderärzte sowie angrenzende Berufe, aber auch für eine integrative Sicht der verschiedenen Entwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen besteht daher ein Bedürfnis nach einer interdisziplinären Darstellung der verschiedenen Störungen dieser Art. Sie sollten daher anstelle einer oft nur untergeordneten Repräsentation in den Lehrbüchern der einzelnen Fachdisziplinen in einer integrativen Organisation zusammenfassend abgehandelt werden.

Diesem Ziel weiß sich das vorliegende interdisziplinäre Handbuch verpflichtet. Es soll das gesicherte Wissen der Fachdisziplinen, die an der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen beteiligt sind, zusammentragen und für die Primärversorgung durch Ärzte und mit ihnen kooperierender Berufsgruppen verfügbar machen. Im Sinne dieser Unterstützung für die klinische Praxis haben sich Experten verschiedener Fachdisziplinen der Aufgabe verschrieben, ihr jeweiliges Fach- und Spezialwissen zu einzelnen Entwicklungsstörungen in einer für die fachübergreifende Versorgung verständlichen und zeitgemäßen Darstellung zusammenzufassen.

Die Abhandlung der einzelnen Entwicklungsstörungen in diesem Buch folgt einigen gemeinsamen Prinzipien. Jedes Kapitel ist in gleicher Weise strukturiert, indem jeweils nach einem einleitenden Abschnitt über Definition, Klassifikation und Häufigkeit die Ätiopathogenese, die Symptomatik sowie die Diagnostik und ergänzend – so weit relevant – auch Aspekte der Begutachtung dargestellt werden. Jedes Kapitel endet mit einer Abhandlung der erforderlichen Therapie sowie des Verlaufs, so weit entsprechende Erkenntnisse vorliegen. Ein weiteres Prinzip der Darstellung besteht in der Betonung des gesicherten klinischen Wissens im Sinne der Evidenzbasierung und dem bewussten Verzicht auf die detaillierte Abhandlung neuester Forschungsergebnisse mit noch teilweise ungenü-

gendem Praxisbezug. Entsprechend diesem Ziel geben die Kapitel abschließend Empfehlungen zur Fachliteratur, um gegebenenfalls spezielle Fragen vertiefend studieren zu können. Insgesamt wird also der Praxisbezug in allen Kapiteln in den Vordergrund gestellt.

Inwieweit diese Ziele des vorliegenden interdisziplinären Handbuches erfolgreich umgesetzt wurden, muss sich in der Akzeptanz des Werkes als eine unterstützende konkrete Handlungsanleitung für die Praxis erweisen. Für die große Bereitschaft, an diesem Projekt mitzuarbeiten, danke ich allen Autoren sowie dem Verlag sehr herzlich.

Zürich, April 2001

H.-Ch. Steinhausen

1 Wachstumsstörungen

Nikolaus Stahnke

1.1 Definition

Normal wachsende Kinder und Jugendliche haben eine Körpergröße im altersgemäßen »Normalbereich«, d. h. zwischen der 3er und 97er Perzentile. Liegt die Körperlänge unterhalb der 3. Perzentile, spricht man von einem *Kleinwuchs* (KW), überschreitet sie die 97er Perzentile, von einem *Hochwuchs*.

Eine Wachstumsstörung zeigt sich zuerst in einer Abweichung der *Wachstumsgeschwindigkeit*. Liegt die Wachstumsrate unterhalb der 25. bzw. oberhalb der 75. Perzentile, verläuft das Wachstum nicht mehr perzentilenparallel. Definitionsgemäß liegt die Häufigkeit für Kleinwuchs und Hochwuchs bei 3 %. Die Inzidenz des *Wachstumshormonmangels* (WHM) wird mit 1:4000 bis 1:10000 angegeben, die Inzidenz des Marfan-Syndroms mit 1:10000, die Häufigkeit des Ullrich-Turner-Syndroms liegt bei 1:2000 bis 1:3000 weiblicher Neugeborenen.

1.2 Ätiopathogenese und Symptomatik des Kleinwuchses

Voraussetzungen für ein normales Wachstum sind eine ausreichende Ernährung, eine intakte Resorption der aufgenommenen Nahrungsstoffe, ein ungestörter Stoffwechsel, eine ausreichende Versorgung der Organe mit Sauerstoff, günstige Erbanlagen, eine adäquate endokrine Steuerung und eine ausreichende Wachs-

tumspotenz der Knochen. Daraus ergeben sich die in Tabelle 1.1 zusammengefassten Möglichkeiten einer Wachstumsstörung.

Tab. 1.1: Ätiologie des Kleinwuchses (KW)

- ◆ Normvarianten
 - Idiopathischer Kleinwuchs
 - Familiärer Kleinwuchs
 - Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- ◆ Mangel an Aufbaustoffen
 - Unternährung
 - Intestinaler Kleinwuchs
- ◆ Nicht-endokrine Organerkrankungen
 - Renaler Kleinwuchs
 - Intestinaler Kleinwuchs
 - Hypoxämischer Kleinwuchs
 - Hämatologischer Kleinwuchs
 - Metabolischer Kleinwuchs
- ◆ Mangelhafte Wachstumspotenz der Knochen
 - Intrauteriner Kleinwuchs (»intrauterine growth retardation = IUGR«)
 - Russell-Silver-Syndrom
 - Fetales Alkohol-Syndrom
 - Intrauterine Infektionen
 - Intrauterine Noxen
 - Kongenitale Skeletterkrankungen
 - Osteochondrodysplasien
 - Kongenitale Dysmorphie-Syndrome
 - Chromosomenstörungen
 - Ullrich-Turner-Syndrom
- ◆ Endokrine Krankheiten
 - Hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz (HHI)
 - Athyreose, Hypothyreose
 - Prader-Willi-Syndrom
 - Vermehrte Sekretion kataboler Hormone

- Cushing-Syndrom, Morbus Cushing
- Vorzeitiger Epiphysenschluss
- Pubertas præcox, Pseudopubertas præcox

1.2.1 Normvarianten

Der *idiopathische Kleinwuchs* stellt eine Ausschlussdiagnose dar: normale Elterngröße, normaler Pubertätsverlauf bei den Eltern, Geburtsmaße normal, normale Körperproportionen, keine organische Erkrankung, normale Ernährung, keine hormonelle und emotionale Störung.

Bei einem *familiären Kleinwuchs* liegt die Zielgröße aufgrund der Elterngröße unterhalb der 3er Perzentile, die Größe des Patienten definitionsgemäß auch, aber die Abweichung entspricht derjenigen der Zielgröße. Die Wachstumsrate ist normal, das Knochenalter ist nicht retardiert. Pubertätsbeginn ist zeitgerecht, die Pubertät verläuft ungestört, der Kleinwuchs ist proportioniert.

Eine andere Normvariante stellt die *konstitutionelle Entwicklungsverzögerung* (KEV) dar. Dabei verläuft seit der Geburt Wachstum und Reifung verzögert, die Pubertät beginnt später, die Erwachsenengröße wird später erreicht, sie erreicht oft die Zielgröße aufgrund der Erwachsenengröße nicht ganz. Häufig ist diese Wachstumsvariante kombiniert mit einem familiären Kleinwuchs, dann ist die Endgröße vermindert. Das Knochenalter ist retardiert. Charakteristisch ist eine späte Pubertät bei zumindest einem Elternteil. Die STH-Ausschüttung nach Stimulation ist normal. Eine isolierte KEV hat eine gute Prognose bezüglich der Endgröße. Zum Zeitpunkt der Pubertät kann es jedoch zu größeren psychischen Problemen kommen, da Gleichaltrige in der Sexualentwicklung weiter sind und schon einen Wachstumsschub haben.

1.2.2 Mangel an Aufbaustoffen

Eine *Unterernährung* spielt in Mittel- und Nordeuropa keine entscheidende Rolle. Aber chronische Darmerkrankungen mit Durchfällen

und Erbrechen vermindern die Nahrungsresorption und können so einen Kleinwuchs zur Folge haben (*intestinaler Kleinwuchs*).

1.2.3 Nicht-endokrine Organerkrankungen

Etwa 50 % der Kinder mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben einen *renalen Kleinwuchs*. Viele Faktoren sind ätiopathogenetisch verantwortlich, wie der verminderte Appetit, die Azidose und die renale Osteopathie. Endokrine Störungen sind gleichfalls bedeutsam: Die Wachstumshormon-Rezeptoren sind vermindert, es besteht eine gewisse Wachstumshormon-Resistenz. Der in der Leber geringere gebildete Wachstumsfaktor IGF-1 wird vermehrt an die Bindungsproteine gebunden, die bei Niereninsuffizienz in höherer Konzentration vorhanden sind. Der freie, aktive Anteil von IGF-1 sinkt damit und steht folglich zur Stimulation des Wachstums weniger zur Verfügung.

Auch *Darmerkrankungen* mit gestörter Resorption der Nahrungsbestandteile haben einen Kleinwuchs zur Folge, z. B. Zöliakie, zystische Fibrose, Disaccharidase-Mangel. Die Wachstumsstörung bei Morbus Crohn dient als Parameter für das Ausmaß der Entzündung.

Hypoxämische kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen führen wegen der chronischen Gewebshypoxie und der unzureichenden Nahrungsaufnahme oft zu einem Kleinwuchs. Die chronische Anämie und eine transfusionsbedingte Hämosiderose beeinträchtigen bei der Thalassämie das Längenwachstum. Kleinwuchs tritt auch bei Stoffwechselkrankheiten wie z. B. Glykogenspeicherkrankheiten auf.

1.2.4 Mangelhafte Wachstumspotenz der Knochen

Mit diesem Begriff wird eine Gruppe von Wachstumsstörungen bezeichnet, deren Pathogenese nicht sicher geklärt ist und bei denen eine endokrine Störung keine Rolle spielt.

Intrauteriner Kleinwuchs (pränataler Kleinwuchs, intra-uterine growth retardation, small for gestational age)

Diese Kinder sind bei der Geburt für die Gestationsdauer zu klein und zu leicht. Etwa 80 bis 85 % dieser Kinder holen das Defizit wieder auf und erreichen mit ihren auxologischen Maßen im Alter von zwei bis drei Jahren den Normalbereich. Bei den übrigen Kindern sind von Anfang an Wachstum und Gewichtsentwicklung verzögert, die Kinder bleiben dystroph. Die Skelettentwicklung und die sexuelle Reifung sind normal oder gering verzögert. Ein intrauteriner Kleinwuchs mit Körperasymmetrien ist für das *Russell-Silver-Syndrom* typisch. Diese Patienten haben unterschiedlich lange Arme oder Beine, oder es besteht eine Asymmetrie im Kopfbereich: Der Gesichtsschädel ist auffallend klein im Verhältnis zum Hirnschädel bei normalem Kopfumfang. Die Stirn ist hoch, das Gesicht dreieckig mit spitzem Kinn, der Mund karpfenförmig, typisch ist auch eine Klinodaktylie des kleinen Fingers. Andere Ursachen für den intrauterinen Kleinwuchs sind intrauterine Infektionen und Noxen wie Nikotin, Alkohol (*fetales Alkohol-Syndrom*, *Alkoholembryopathie*), Plazentainsuffizienz und EPH-Gestosen. Kinder mit einem intrauterinen Kleinwuchs haben das Risiko, ein metabolisches Syndrom mit Insulinresistenz und erhöhter Morbidität im Erwachsenenalter zu entwickeln.

84 % der Kinder mit *Alkoholembryopathie* haben einen Mikrozephalus, bei ebenso viel Kindern ist die geistige Entwicklung schwer gestört. Dazu kommen Dismorphiezeichen wie anormale Handfurchen, eine Retrogenie, kurzer Nasenrücken, Nasolabialfalten, schmales Oberlippenrot, Epicanthus und Ptosis. Bei 30 % liegt ein Herzfehler vor.

Kongenitale Skelettdysplasien

Die *Osteochondrodysplasien* (mehr als 250 sind bekannt) führen oft zu einer erheblich ausgeprägten Wachstumsstörung wie z. B. bei der *Achondrodysplasie*. Typisch ist das disproportionierte Wachstum, die Gliedmaßen sind zu kurz

und plump, der Kopf für die Länge zu groß, die Stirn vorgewölbt, die Lendenlordose ist verstärkt. Die Endgröße liegt nur bei 120–130 cm. Bei der Hypochondroplasie ist die Symptomatik weniger ausgeprägt.

Kongenitale Dismorphie-Syndrome

Hierzu gehört vor allem das *Ulrich-Turner-Syndrom*. Die Häufigkeit liegt bei 1:2000 bis 1:3000 weiblicher Neugeborenen. Es besteht ein disproportionierter Kleinwuchs (die Beine sind zu kurz für den Rumpf), eine primäre Ovarialinsuffizienz (die Ovarien sind nur als strangförmige Gebilde = »Streakgonaden« vorhanden), dazu kommen typische Dismorphiezeichen (u. a. Pterygium colli, tiefe Nackenhaargrenze, inverser Haarstrich, Ohrdismorphien, Schildthorax, weit auseinander stehende Mamillen, Cubitus valgus, typischer Gesichtsausdruck). Der Karyotyp ist 45,X0 oder es liegt ein Mosaik vor. Aufgrund der unzureichenden ovariellen Funktion haben die Patienten einen primären Hypogonadismus mit Amenorrhoe, nur bei 10–20 % kommt es zu einer gewissen Brustentwicklung und selten zu einer Menarche. Die mittlere Erwachsenengröße liegt in Deutschland bei 146 cm.

Eine weitere chromosomale Störung mit Kleinwuchs stellt das *Down-Syndrom* dar.

1.2.5 Endokrine Krankheiten

Hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz (HHI)

Ein Wachstumshormonmangel (WHM) kann angeboren oder erworben sein, er kann isoliert oder zusammen mit Ausfällen anderer hypophysärer Hormone auftreten. In Tabelle 1.2 sind die Ursachen zusammengefasst. Ein *angeborener Wachstumshormonmangel* kann *genetisch* bedingt sein durch Mutationen im Wachstumshormon-Gen, im Gen des Rezeptors für das Wachstumshormon-Releasing Hormon und in den Genen der Transkriptionsfaktoren Pit-1 und Prop-1. Bei dem seltenen *familiären Wachs-*

tumshormonmangel unterscheidet man Typ I, II und III.

Tab. 1.2: Ursachen des Wachstumshormonmangels (WHM)

Angeborener Wachstumshormonmangel

- ◆ *Genetisch*
 - Mutationen Wachstumshormon-Gen, Gen für Wachstumshormon-RH-Rezeptor, Gene der Transkriptionsfaktoren
 - Familiärer Wachstumshormonmangel
- ◆ »Idiopathischer« Wachstumshormonmangel
- ◆ *Organisch bedingter Wachstumshormonmangel*
 - Perinatal: Geburt BEL, Asphyxie
 - Zerebrale Fehlbildungen: Mittelliniendefekte (z. B. septooptische Dysplasie, einzelner Schneidezahn)
 - Hypoplasie Hypophyse, Unterbrechung Hypophysenstiel, Ektopie Neurohypophyse

erworbener Wachstumshormonmangel

- ◆ *Zerebrale Tumoren*
 - Kraniopharyngeom, Germinom, Ependymom, Neurofibrom
- ◆ *ZNS-Infektionen, Infiltrationen*
- ◆ *Schädelhirntraumen*
- ◆ *ZNS-Bestrahlung*
- ◆ *Funktioneller, transitorischer Wachstumshormonmangel*

Neurosekretorische Dysfunktion

Bioinaktives Wachstumshormon Wachstumshormon-Resistenz, Wachstumshormon-Insensitivität

RH = Releasing Hormon; BEL = Beckenendlage

Ein Großteil der angeborenen Hormonstörungen ist auf ein perinatales Trauma zurückzuführen, wie z. B. Geburt aus Beckenendlage, Zangengeburt usw. Zunehmend kann man inzwischen auch durch eine bessere Bildgebung Fehlbildungen im Bereich Hypothalamus und Hypophyse nachweisen, sie können teilweise durch ein Geburtstrauma entstanden sein oder sind primär vorhanden. Bei *Mittellinienfehlbildungen* sind oft auch die zerebralen Mittellinienstrukturen von Hypothalamus und Hypophyse betroffen. Patienten mit einer *septooptischen Dysplasie (De Morsier)* haben neben endo-

krinen Störungen einen ausgeprägten Nystagmus mit Visusminderung. Im Kernspintomogramm von Patienten mit Wachstumshormonmangel sieht man oft eine Hypoplasie der Hypophyse, einen unterbrochenen oder dünnen Hypophysenstiel oder eine ektopie Neurohypophyse.

Die häufigste Form des Wachstumshormonmangels ist der *idiopathische Wachstumshormonmangel*. Durch die immer feinere Diagnostik lassen sich jedoch fast immer Ursachen nachweisen: Ein Großteil dieser Patienten hatte ein schweres perinatales Trauma, das MR zeigt anatomische Fehlbildungen im Hypothalamus-/Hypophysenbereich, molekulargenetische Untersuchungen decken genetische Defekte auf.

Als Ursache für einen später *erworbenen Wachstumshormonmangel* kommen vor allem hypophysennahe Hirntumoren in Frage, im Kindesalter vor allem ein Kraniopharyngeom, seltener ein Germinom, Ependymom, Neurofibrom, Meningeom. Schwere Infektionen wie Enzephalitiden können auch Hypothalamus und Hypophyse betreffen, eine Autoimmunhypophysitis ist beschrieben worden. Auch Infiltrationen z. B. durch eine Langerhanszell-Histiozytose ist möglich.

Selten ist eine Hypophyseninsuffizienz die Folge eines schweren *Schädelhirntraumas* wie es z. B. bei Oscar Matzerat in der *Blechtrommel* von Günter Grass geschah. Die *Bestrahlung* von Hirntumoren führt sehr häufig zu einer Hypothalamus-/Hypophyseninsuffizienz, wobei das Zeitintervall bis zum Auftreten der Ausfälle relativ lang sein kann. Bei einer kraniospinalen Bestrahlung ist zusätzlich besonders das Rumpfwachstum beeinträchtigt.

Ein *funktioneller, transitorischer Wachstumshormonmangel* liegt bei dem *psychozialem Kleinwuchs* vor. Hier ist die Mutter-Kind-Beziehung schwer gestört (mütterliche Deprivation). Die Kinder haben einen abnorm gesteigerten Appetit, das Schlafverhalten ist abnorm, die Kinder laufen nachts auf der Suche nach Nahrungsmitteln durch das Haus. Sie sind aggressiv, zurückgezogen, abweisend. Sie wachsen stark vermindert, in der endokrinologischen Diagnostik lässt sich ein Wachstumshormonmangel

nachweisen. Werden diese Kinder aus dem häuslichen Milieu entfernt, verbessert sich das Wachstum rapide, ein Wachstumshormonmangel besteht nicht mehr. Auch im Rahmen einer *Anorexie* kann es zu einer funktionellen, passageren Hypophyseninsuffizienz kommen.

Eine Sonderform des Wachstumshormonmangels stellt die *neurosekretorische Dysfunktion* dar. Ob es Wachstumsstörungen durch ein *bioaktives Wachstumshormon* gibt, wird diskutiert. Eine *Wachstumshormon-Resistenz* bzw. eine *Wachstumshormon-Insensitivität* kommt sehr selten vor. Der entscheidende klinische Befund bei einem Wachstumshormonmangel ist die stark verminderte Wachstumsgeschwindigkeit, es handelt sich um eine progrediente Wachstumsstörung. Das Knochenalter ist (bei lange bestehendem Mangel) stark verzögert, die Körperproportionen sind altersgemäß, das subkutane Fett ist stammbetont vermehrt, es besteht aber nur ein mäßiges Übergewicht. Hände und Füße sind zierlich (Akromikrie), das Haar ist dünn, die Stirn ist oft vorgewölbt bei normalem Kopfumfang, der Gesichtsausdruck ist kleinkindhaft, die Stimme hoch. Oft haben Jungen einen Mikropenis. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter kann es zu rezidivierenden Hypoglykämien kommen. Die Intelligenz ist normal.

Ist der Wachstumshormonmangel auf einen zerebralen Tumor zurückzuführen, stehen oft Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Müdigkeit, Antriebsarmut sowie Visusstörungen im Vordergrund.

Athyreose, Hypothyreose

Ein normales Wachstum ist nur möglich bei ungestörter Schilddrüsenfunktion. Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion haben eine Wachstumsstörung, die besonders ausgeprägt ist, wenn die Ursache direkt in der Schilddrüse liegt (*primäre Hypothyreose*) und nicht in den übergeordneten steuernden Drüsen Hypothalamus und Hypophyse.

Eine angeborene Hypothyreose fällt im Neugeborenen-Screening auf. Ältere Kinder und Jugendliche mit erworbener Hypothyreose haben einen ausgeprägten Kleinwuchs, das Knochenalter ist stark verzögert, oft mehr als die Län-

genentwicklung. Dazu kommen Obstipation, Antriebsarmut, Konzentrationsstörungen, Abnahme der Schulleistungen, Übergewicht, Kälteunverträglichkeit sowie trockene, teigige Haut.

Prader-Willi-Syndrom

Bei diesem Syndrom handelt es sich um eine hypothalamische neurologische Störung infolge einer Deletion auf Chromosom 15. Nach der Geburt sind die Patienten stark hypoton, sie gedeihen nicht, es bestehen Ernährungsprobleme. Ab dem zweiten bis dritten Lebensjahr entwickelt sich ein exzessiver Appetit, eine Adipositas, eine Oligophrenie und ein deutlicher Kleinwuchs. Weitere Befunde sind Akromikrie, Brachyzephalus, Hypogonadismus. Anfangs sind die Patienten stark insulinempfindlich, später entwickelt sich eine Insulinresistenz. Im Pubertätsalter kann ein Typ II-ähnlicher Diabetes mellitus auftreten. Inzwischen weiß man, dass viele dieser Patienten einen Wachstumshormonmangel haben.

Vermehrte Sekretion kataboler Hormone

Glukokortikoide hemmen die Wachstumshormon-Sekretion und Wachstumshormon-Wirkung sowie die Proteinsynthese. Es resultiert eine schwere Wachstumsstörung. Eine Therapie mit hochdosierten Steroiden führt zu einem Glukokortikoidexzess, der sonst im Rahmen eines Cushing-Syndroms auftritt. Ursache sind Veränderungen und Prozesse im Bereich der Nebennierenrinde (ACTH-unabhängige Form) oder im Bereich Hypothalamus/Hypophyse sowie durch ektope Sekretion von Tumoren (ACTH-abhängige Form). Typisch sind eine stammbetonte Adipositas mit Striae rubrae, verminderte Muskulatur vor allem im Bereich der Oberschenkel, rundes, rotes »Vollmondgesicht«, Büffelnacken, Akne, Hirsutismus, Gefäßfragilität, Hypertonus, muskuläre Hypotonie, Glukoseintoleranz und Osteoporose.

Vorzeitiger Epiphysenschluss

Treten erste Pubertätszeichen bei Mädchen vor dem achten und bei Jungen vor dem neunten

Lebensjahr auf, spricht man von einer *vorzeitigen Pubertät (Pubertas praecox)*. Bei der echten *Pubertas praecox* kommt der puberale Anstieg der Gonadotropine *LH* und *FSH* zu früh. Demgegenüber führen bei der *Pseudopubertas praecox* Prozesse und Störungen in den Gonaden und der Nebennierenrinde zu einer vermehrten Bildung von Sexualhormonen.

Durch erhöhte Konzentrationen von Sexualsteroiden wird das Wachstum beschleunigt, noch stärker wird jedoch die Skelettreifung stimuliert, so dass es zu einem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfugen kommt. Die anfänglich besonders großen Kinder hören früh auf zu wachsen, es resultiert ein Kleinwuchs.

1.3 Diagnostik des Kleinwuchses

Bei der Beurteilung des Wachstums stehen *auxologische* Parameter im Vordergrund. Die *Körpergröße* eines Patienten wird mit Normwerten gesunder Populationen verglichen, z. B. mit den Daten der Bonn-Dortmunder Wachstumsstudie von Brandt und Reinken. In den Kurven ist der Normalbereich in Perzentilen angegeben. Normal ist eine Größe zwischen der 3. und 97. Perzentile, diese Grenzen entsprechen in etwa der doppelten Standardabweichung (s. Abb. 1.1).

Die Abweichung einer gemessenen Körpergröße von dem altersgemäßen Mittelwert wird vielfach in Standardabweichungen (*SDS = standard deviation score*) angegeben. Die Standardabweichung des Größenmittelwertes für ein bestimmtes Alter wird den Normwerttabellen entnommen. Der *SDS*-Wert errechnet sich dann nach der Formel

$$\text{SDS} = \frac{\text{gemessene Größe} - \text{altersgemäßer Mittelwert}}{\text{altersgemäße Standardabweichung}}$$

In gleicher Weise gibt es Normwerte für die *Wachstumsgeschwindigkeit (WV)* (s. Abb. 1.2).

Sie wird aus der Differenz zweier Körpergrößen im Abstand von einem Jahr berechnet.

Die *Körperproportionen* können z. B. über den Quotienten aus oberem zu unterem Körpersegment beurteilt werden: Man misst bei dem stehenden Patienten die Entfernung Symphyse-Fußboden (unteres Segment = *US*, entspricht der Beinlänge), bildet die Differenz Körperlänge minus *US* = oberes Segment (*OS*, entspricht der Rumpflänge) und berechnet den Quotienten *OS:US*. Altersabhängige Normbereiche (s. Abb. 1.3) zeigen, ob ein Patient proportioniert oder disproportioniert gewachsen ist. Patienten mit familiärem Kleinwuchs, konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und Wachstumshormonmangel haben beispielsweise normale Körperproportionen, während Patienten mit Achondroplasia, Hypothyreose, Turner-Syndrom relativ kurze Beine haben (der Quotient ist zu hoch). Bei einem Marfan-Syndrom sind die Beine relativ lang, der Quotient ist zu klein. Zur Beurteilung der Proportionen kann auch die Messung der *Sitzhöhe* herangezogen werden.

Aufschluss über die Skelettreifung erhält man durch die Bestimmung des Knochenalters. Dazu erfolgt eine Röntgenaufnahme der linken Hand. Am weitesten verbreitet ist der Vergleich des Röntgenbildes mit den Aufnahmen in dem Atlas von Greulich & Pyle. Das Knochenalter ist verzögert beim Turner-Syndrom, stärker bei *KEV* und am stärksten bei Wachstumshormonmangel. Bei Patienten mit familiärem Kleinwuchs, intestinalem Kleinwuchs, einer Wachstumsstörung bei nicht-endokrinen Organerkrankungen, sog. mangelhafter Wachstumspotenz der Knochen ist das Knochenalter in etwa altersgemäß.

Die Größe der Kinder hängt stark von der Größe der Eltern ab. Die *Zielgröße aufgrund der Elterngröße* kann berechnet werden nach der Formel:

$$\text{Zielgröße} = (\text{Körpergröße Mutter} + \text{Körpergröße Vater}) \text{ dividiert durch } 2, \text{ zuzüglich } 6,5 \text{ cm bei Jungen bzw. abzüglich } 6,5 \text{ cm bei Mädchen.}$$

Zur Berechnung der *voraussichtlichen Endgröße* werden meist die Tabellen von Bailey-Pinneau benutzt: Aus dem Knochenalter ergibt sich,

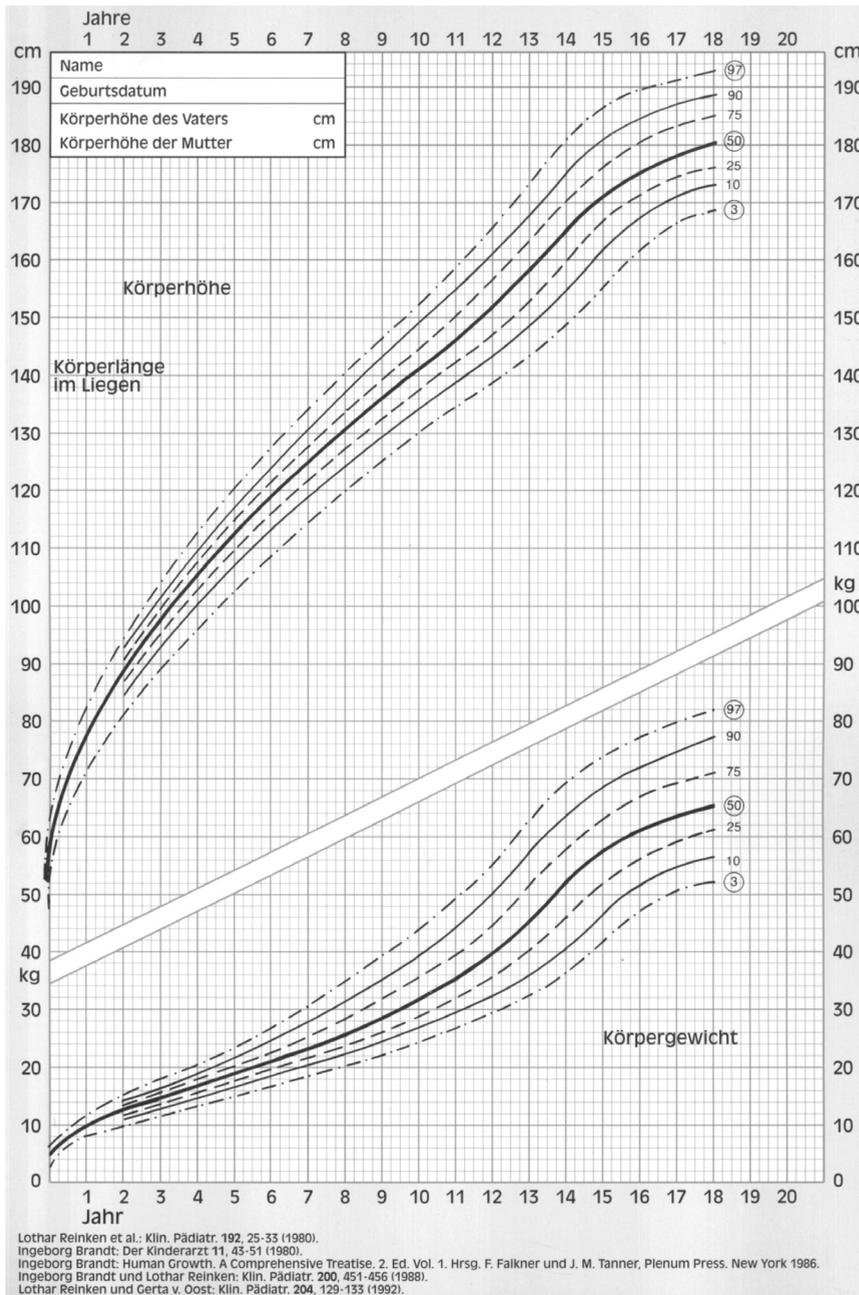


Abb. 1.1a: Wachstums- und Gewichtskurven gesunder Jungen (nach I. Brandt, L. Reinken 1980, 1988, 1992)

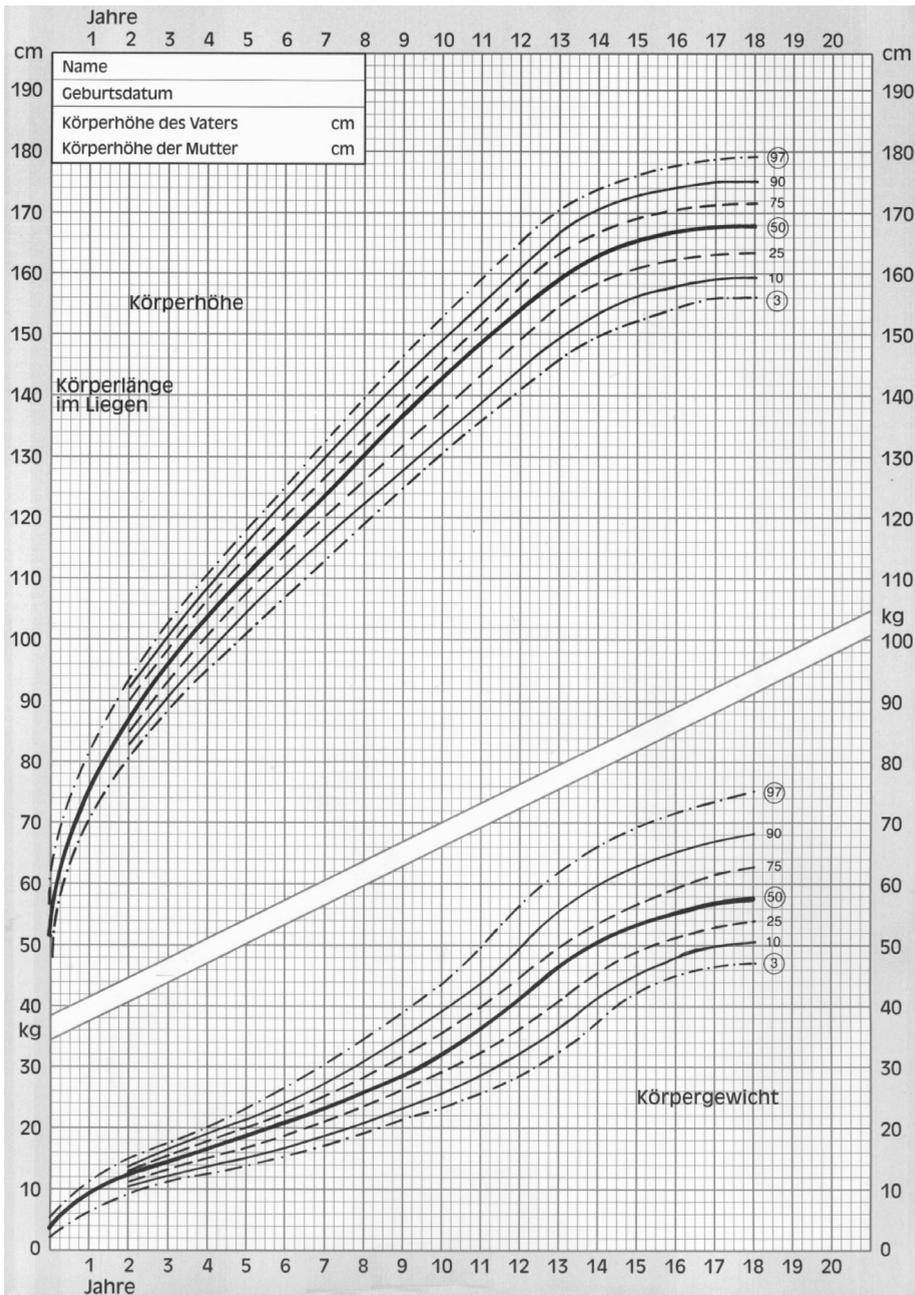


Abb. 1.1b: Wachstums- und Gewichtskurven gesunder Mädchen (nach I. Brandt, L. Reinken 1980, 1988, 1992)

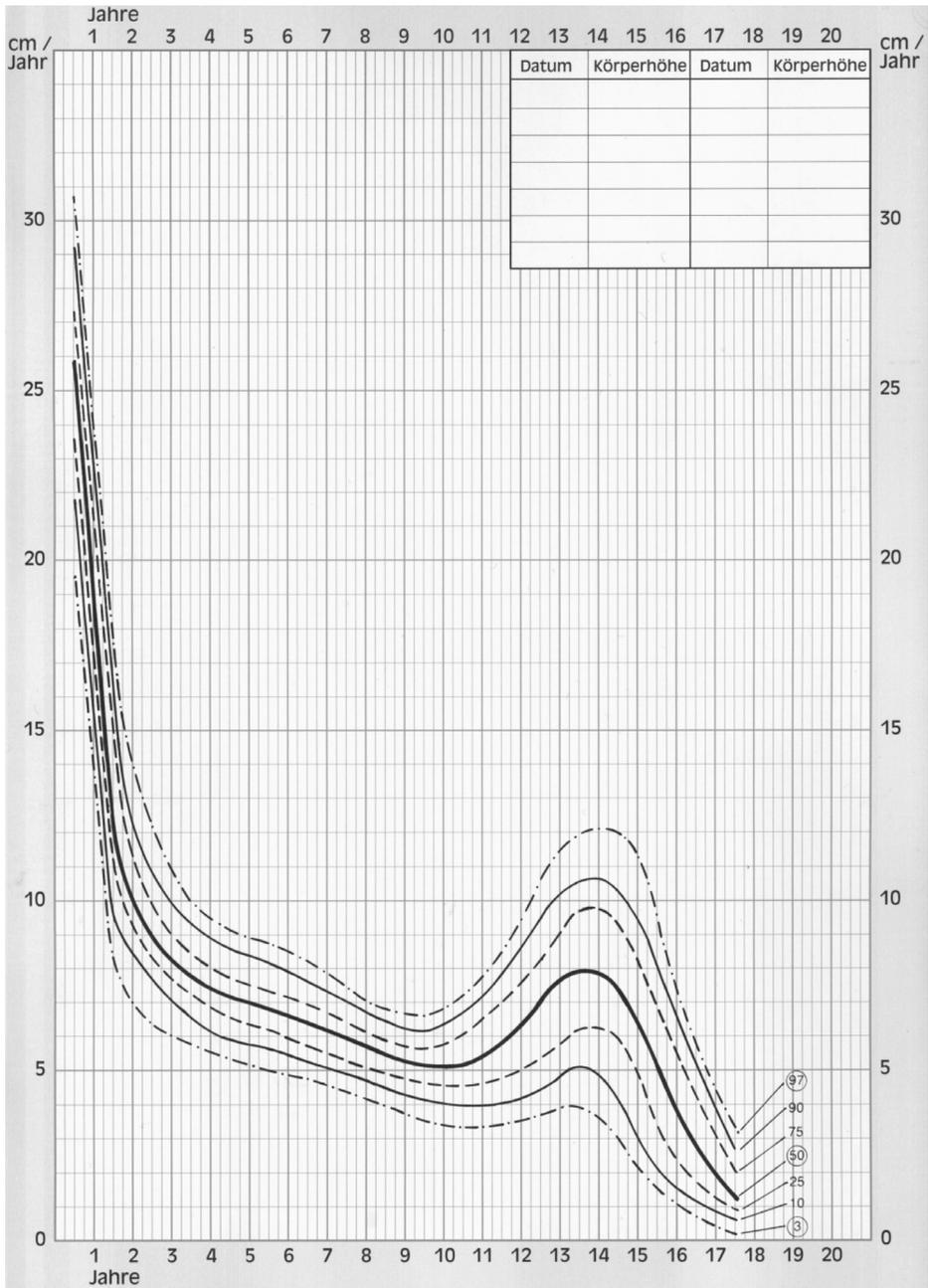


Abb. 1.2a: Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Jungen (nach I. Brandt, L. Reinken 1980, 1988, 1992)

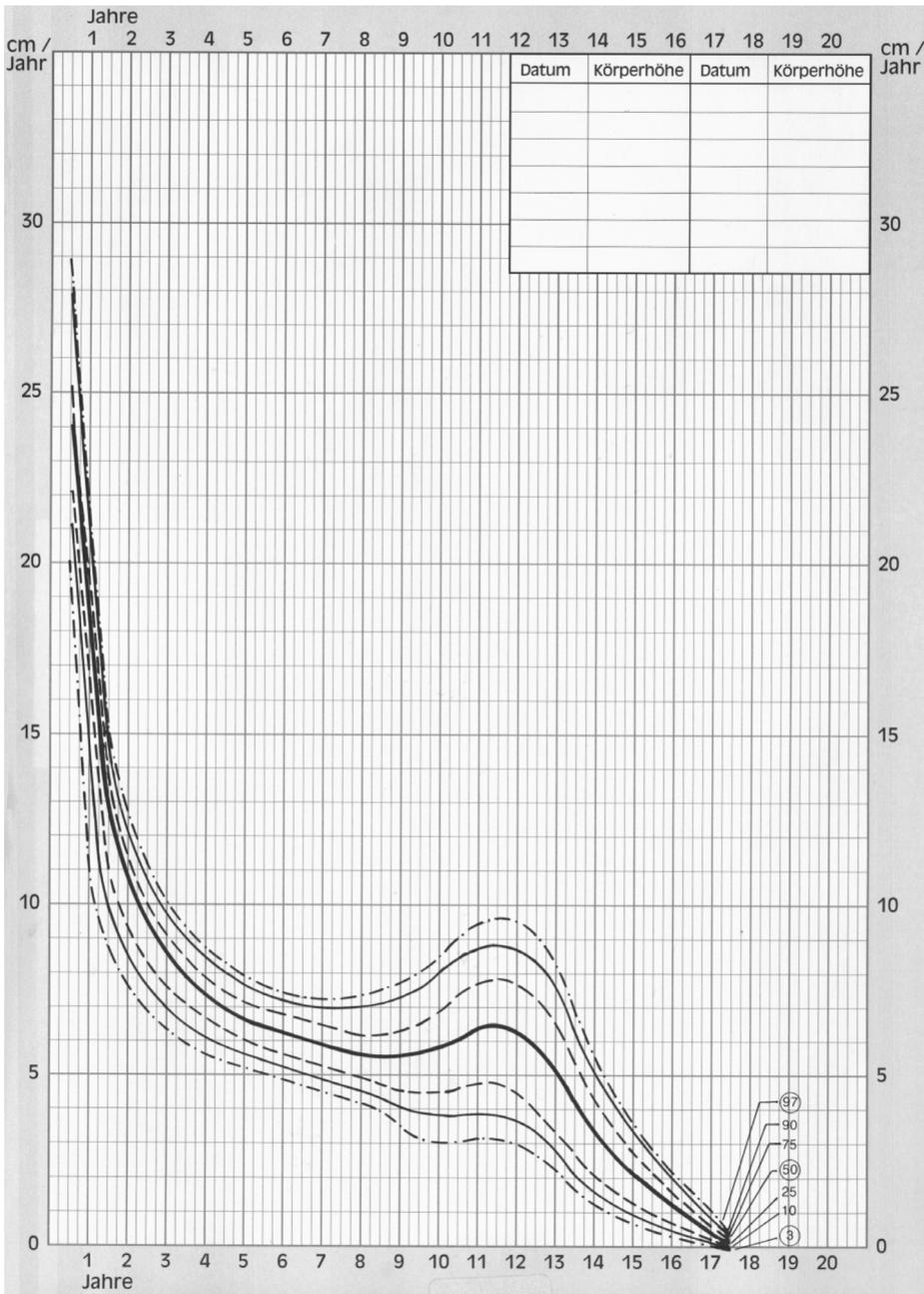


Abb. 1.2b: Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Mädchen
(nach I. Brandt, L. Reinken 1980, 1988, 1992)

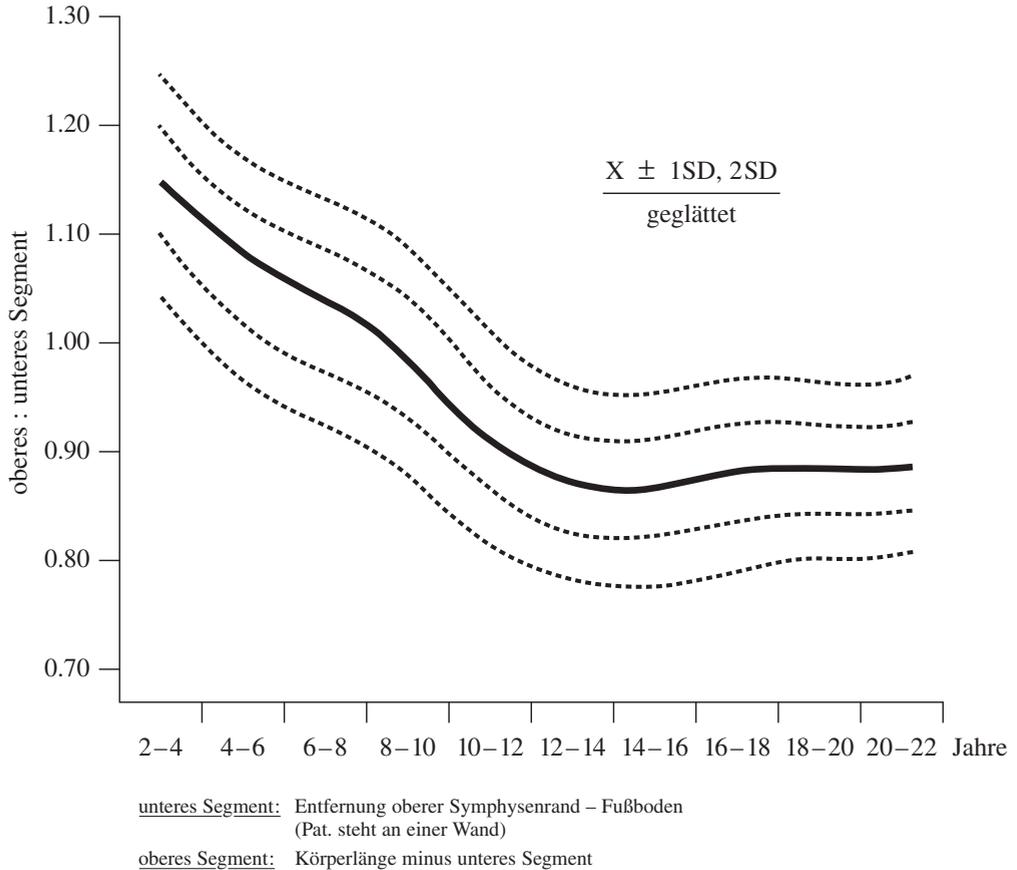


Abb. 1.3: Körperproportionen gesunder Kinder (Jungen und Mädchen): Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment

wie viel Prozent der Erwachsenengröße bereits erreicht ist. Anhand der aktuellen Größe kann dann die Wachstumsprognose ermittelt werden. Voraussetzung ist allerdings, dass die Kinder mit normaler Wachstumsrate wachsen; bei Kindern mit beispielsweise UTS oder Wachstumshormonmangel liefert die so berechnete Prognose falsch-hohe Werte.

Mit Daten aus der Anamnese und auxologischen Befunden ist eine grobe Einordnung der Wachstumsstörung möglich, wie Tabelle 1.3 zeigt. Zum Ausschluss eines *intestinalen Klein-*

wuchses und eines *Kleinwuchses* bei *nicht-endokrinen Organerkrankungen* müssen entsprechende klinische und laborchemische Untersuchungen erfolgen. Hinweise auf das *Russell-Silver-Syndrom* gibt die Klinik, ebenso auf das *fetale Alkohol-Syndrom*, wobei die Anamnese sehr wichtig ist. Bei Verdacht auf *kongenitale Skeletterkrankungen* müssen eine Röntgendiagnostik und eventuell eine genetische Untersuchung erfolgen. Nicht immer ermöglichen die klinischen Befunde einen sicheren Ausschluss eines UTS; daher ist bei jedem Mädchen mit

Kleinwuchs eine Chromosomenanalyse nötig. Bei Verdacht auf einen *endokrinen Kleinwuchs* sind entsprechende Laboruntersuchungen durchzuführen.

Es gibt deutliche Hinweise auf einen Wachstumshormonmangel: auffällige Geburt, Hypoglykämien im Neugeborenenalter, Hirntumoren, ZNS-Bestrahlung, Fehlbildungen im zerebralen Mittellinienbereich, Ausfälle anderer hypophysärer Hormone. Die in Tabelle 1.4 dargestellten auxologische Kriterien machen einen *Wachstumshormonmangel* wahrscheinlich. Berücksichtigt werden muss dabei die Zielgröße aufgrund der Elterngöße.

Sprechen auxologische Kriterien für einen Wachstumshormonmangel, muss die Wachstumshormon-Ausschüttung nach Stimulation überprüft werden, da die basalen Wachstumshormon-Werte eine zu geringe Aussagekraft besitzen. In Tabelle 1.5 sind die entsprechenden Tests zusammengefasst. Überschreitet der maximale Wachstumshormon-Wert nach Stimulation den kritischen Wert von 10 µg/l, kann mit gewissen Einschränkungen von einer normalen Wachstumshormon-Sekretion ausgegangen werden. Dieser sog. »cut-off level« ist allerdings angesichts der schlechten Vergleichbarkeit der Wachstumshormon-Bestimmungsmethoden sehr problematisch.

Bevor u.U. belastende Stimulationstests durchgeführt werden, kommen oft einfache Screeningtests zum Einsatz, die auch ambulant durchgeführt werden können. Zeigt ein Kind in einem solchen Test keine normalen Wachstumshormon-Werte, muss ein großer Stimulationstest durchgeführt werden. Häufig eingesetzte Tests sind in Tabelle 1.5 angegeben. Klassische Tests sind der Arginintest und der Insulintest. Bei kleinen Kindern mit unsicheren Venenverhältnissen ist der Glukagontest vorzuziehen. Es müssen immer zwei Tests durchgeführt werden, da auch etwa 10% der normalen Kinder auf einen Stimulus nicht reagieren, was keine Bedeutung hat.

Diese Provokationsverfahren sind jedoch unphysiologisch. In Sonderfällen (s.u.) ist die Untersuchung der *spontanen Wachstumshormon-Sekretion* vor allem nachts sinnvoll. Dazu wird dem schlafenden Patienten in 20- bis 30-minü-

tigem Abstand Blut entnommen, idealerweise kontinuierlich mit einer Pumpe. Der Schlaf des Patienten sollte nicht gestört werden. Diese Untersuchung ist allerdings aufwändig und teuer.

Tab. 1.3: Klinische diagnostische Kriterien des Kleinwuchses (KW)

- ◆ *Familienanamnese*
Familiärer Kleinwuchs
KEV
- ◆ *Schwangerschaft/Geburt*
Beckenendlage (HHI)
Pränataler KW
- ◆ *Knochenalter*
Endokriner KW
KEV
- ◆ *Körperproportionen*
Hypothyreose
Achondroplasie
UTS

KEV = konstitutionelle Entwicklungsverzögerung;
HHI = hypothalamischhypophysäre Insuffizienz;
UTS = Ullrich-Turner-Syndrom

Tab. 1.4: Auxologische Kriterien für einen Wachstumshormonmangel (WHM)

- ◆ Körpergröße deutlich unterhalb der 3er Perzentile, d. h. mehr als 3 SD
- ◆ Körpergröße unterhalb 3er Perzentile und Wachstumsgeschwindigkeit (WV) unter 25er Perzentile
- ◆ Körpergröße noch normal, aber WV unter 3er Perzentile
- ◆ Deutlich verzögertes Knochenalter, Quotient Knochenalter:chronologisches Alter meist unter 0,70

Tab. 1.5: Tests zur Stimulation der WHM-Sekretion

Screening-Test

- ◆ *Bewegungs-Test*
Patient nicht notwendigerweise nüchtern.
20 Minuten angestrengte körperliche Aktion, z. B. Treppenlaufen, BE vor Start, 30 Minuten später

Definitive Stimulationstests

Patienten sind nüchtern

- ◆ *Arginin-Test*
0,5 g/kg (max. 30 g) L-Argininmonochlorid in
30 Minuten i.v. BE (Wachstumshormon, BZ)
-20, 0, +15, +30, +60, +90, +120 Minuten nach
Start Infusion, keine Nebenwirkungen
- ◆ *Insulin-Test*
0,1 (0,05) IE Normalinsulin/kg i.v.
BE (Wachstumshormon, BZ, ev. Kortisol,
ACTH) -20, +0, +20, +30, +60, +90, +120
Minuten nach Injektion
Nebenwirkung: 20–30 Min. nach Inj. Patient
müde, schwitzt
Bei Bewusstseinstäubung 2 ml Glukose 20%/kg
i.v. (Glucagon 1 mg s.c.), weiter BE
- ◆ *Glucagon-Test*
0,05 mg/kg (max. 1 mg) Glucagon s.c.
BE (Wachstumshormon, BZ, ev. Kortisol) -20, 0,
+30, +60, +90, +120, +180 Minuten nach
Injektion
Nebenwirkung: Nach 2 Std. mäßige Hypogly-
kämie möglich

BE = Blutentnahmen; BZ = Blutzucker; Std =
Stunden

Wachstumshormon wirkt nicht direkt auf die Wachstumsfuge, sondern über die Wachstumsfaktoren IGF. Am wichtigsten ist IGF-I, das wie sein Bindungsprotein IGFBP-3 unter dem Einfluss von Wachstumshormon in der Leber gebildet wird. Bei einem Wachstumshormonmangel sind IGF-I und IGFBP-3 stark vermindert.

Der diagnostische Weg zum Nachweis eines Wachstumshormonmangel sollte folgendermaßen verlaufen: Gibt es Hinweise auf einen Wachstumshormonmangel und sprechen auxologische Kriterien dafür, werden IGF-I und IGFBP-3 bestimmt. Sind sie erniedrigt, wird eine Wachstumshormon-Stimulation durchgeführt: Ist z. B. der Screeningtest normal, ist ein Wachstumshormonmangel nicht wahrscheinlich, ist er pathologisch, müssen definitive Tests

durchgeführt werden. Sind sie pathologisch, liegt ein Wachstumshormonmangel vor. Sind sie normal, aber IGF-I und IGFBP-3 pathologisch, muss die spontane Nachtsekretion untersucht werden. Ist dabei das Ergebnis nicht normal, liegt eine *neurosekretorische Dysfunktion* vor. Es handelt sich um eine Sonderform des Wachstumshormonmangels: Klinisch und auxologisch besteht Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel, die Stimulation ist normal, aber IGF-I und IGFBP-3 sind pathologisch.

Ist ein Wachstumshormonmangel nachgewiesen, muss eine bildgebende Diagnostik mit MR bzw. CT erfolgen. Hinweise auf ein Kraniaopharyngeom liefert auch eine normale seitliche Röntgenaufnahme des Schädels, auf der intra- und supraselläre Verkalkungen und eine abnorme Sella zu erkennen ist.

Klinische Befunde sind wegweisend bei dem Verdacht auf andere Formen des endokrinen Kleinwuchs. Die Diagnose wird durch eine Chromosomenanalyse (*Prader-Willi-Syndrom*) und endokrine Laboruntersuchungen (*Hypothyreose, Cushing-Syndrom, Pubertas praecox, Pseudopubertas praecox*) gesichert.

1.4 Therapie des Kleinwuchses

Für den *familiären Kleinwuchs* gibt es keine gesicherte Therapie. Eine *KEV* stellt eine Normvariante des Wachstums dar und bedarf grundsätzlich keiner Therapie. Aber im Pubertätsalter sind diese Kinder oft einem enormen psychischen Druck ausgesetzt, wenn ihre gleichaltrigen Klassenkameraden ihren puberalen Wachstumsschub erfahren und zum Erwachsenen heranreifen, während sie selbst noch kindlich bleiben. Diese Patienten bedürfen dann einer starken psychischen Stützung. Im Ausnahmefall kann eine kurzzeitige Therapie mit einem Anabolikum oder Sexualsteroiden zur Pubertätsinduktion versucht werden. Zum Zeitpunkt des normalen Pubertätsbeginns (Kno-

chenalter!) kann man 3–6 Monate lang *Jungen* mit dem anabolen Hormon *Oxandrolon* 0,05 mg/kg täglich oder Testosteron 50 mg i.m. alle 4 Wochen behandeln, *Mädchen* mit 0,2–0,3 mg Östradiovalerat täglich (2–3 Tropfen »Progynova«). Nach dem Absetzen dieser Therapie kommt es oft zum Pubertätsbeginn.

Das Wachstum bei nicht-endokrinen Organerkrankungen bessert sich, wenn es gelingt, die Grundkrankheit zu behandeln. Dann stellt sich oft ein Aufholwachstum ein.

Inzwischen sind vier Indikationen für eine Therapie mit *Wachstumshormon* anerkannt: 1. Patienten mit Wachstumshormonmangel, 2. Patienten mit UTS, 3. Patienten mit renalem Kleinwuchs und 4. seit kurzem Patienten mit einem Prader-Willi-Syndrom. Dosierungen sind in Tabelle 1.6 aufgeführt.

Tab. 1.6: Dosierung von Wachstumshormonen

Wachstumshormonmangel

2–3 IU s.c. pro qm KO täglich (0,02–0,03 mg/kg)
(im Verlauf ev. 4–4,5 IU pro qm KO (0,05 mg/kg))

UTS 4 IU pro qm KO täglich (0,04 mg/kg),
+ ev. Oxandrolon 0,05 mg/kg täglich

Renaler Kleinwuchs

4 IU pro qm KO täglich (0,04 mg/kg)

Prader – Willi 3 IU pro qm KO täglich (0,035 mg/kg).

IU = internationale Einheiten; KO = Körperoberfläche

Wachstumshormonmangel

1957 wurde der erste Patient mit einem Wachstumshormonmangel in den USA mit aus Hypophysen Verstorbener gewonnenem Wachstumshormon behandelt. Inzwischen erfolgt die Therapie mit gentechnologisch hergestelltem, rekombinativem menschlichen Wachstumshormon. Ziele der Behandlung sind ein

rasches Aufholwachstum, eine normale Größen- und zeitgerechte Pubertätsentwicklung im Kindes- und Jugendalter sowie eine normale Erwachsenengröße.

Mit dieser Substitutionsbehandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden. Wachstumshormon wird abends s.c. injiziert. Die Anfangsdosis liegt täglich bei 2–3 IU pro qm Körperoberfläche (0,02–0,03 mg/kg). Diese Dosis muss im weiteren Verlauf entsprechend dem Therapieerfolg evtl. weiter angehoben werden auf täglich maximal 4–4,5 IU pro qm Körperoberfläche (0,05 mg/kg). Es wird angestrebt, die Körpergröße vor Pubertätsbeginn zu normalisieren; dafür ist ein früher Therapiebeginn wichtig.

Endokrin-gesunde Kinder schütten in der Pubertät doppelt so viel Wachstumshormon aus wie vorher. Daher sollte bei einer Substitutionsbehandlung mit Wachstumshormon in der Pubertät die Wachstumshormon-Dosis angehoben werden (obere Grenze: s.o.), falls die Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf das Knochenalter unter die 25er Perzentile fällt. Wenn bei Beginn einer spontanen Pubertätsentwicklung die Endgrößenprognose schlecht ist, kann versucht werden, mit einem LH-RH-Analogon die Pubertätsentwicklung zu unterdrücken.

Sind weitere hypophysäre Hormone ausgefallen, muss gemäß Tabelle 1.7 eine entsprechende Substitutionsbehandlung erfolgen. Besondere Beachtung verdient dabei die Behandlung des *ACTH-Mangels*. Es ist bekannt, dass das Wachstum auch durch niedrige Kortisondosen negativ beeinflusst wird. Andererseits haben diese Patienten gesunde Nebennieren mit einer adäquaten Basalsekretion von Kortisol, es fehlt die Stimulation durch ACTH. Daher reichen sehr niedrige Corticoiddosen für die Alltagssituationen aus (meist 5–7,5 mg täglich, auch für noch wachsende Jugendliche). Ganz wichtig ist aber die ausreichend hohe Steroidabdeckung in Stresssituationen (Fieber, Op, Unfälle); alle Patienten mit einem ACTH-Mangel müssen einen Steroid-Notfall-Ausweis bekommen.

Tab. 1.7: Substitutionstherapie bei Hypophyseninsuffizienz

WH-M	2–3 IU s.c. pro qm KO täglich (0,02–0,03 mg/kg) (im Verlauf ev. 4–4,5 IU pro qm KO (0,05 mg/kg)
TSH-M	L-Thyroxin 75–150 µg täglich
ACTH-M	<i>Wachstum:</i> 5–7,5 mg/Pat. täglich, Notfall-Ausweis! <i>Später:</i> 15 mg pro qm KO täglich
ADH-M	DDAVP 0,0125–0,025 – 0,1 ml 2x täglich
LH-/FSH-M	Sexualsteroido oder pulsatile GnRH-Therapie

M = Mangel; IU = internationale Einheiten; KO = Körperoberfläche; GnRH = Releasing Hormon für die Gonadotropine

Ullrich-Turner-Syndrom

Unbehandelt erreichen deutsche Mädchen mit UTS eine mittlere Endgröße von 146 cm; sie liegen damit mehr als 20 cm unter der mittleren Größe erwachsener Frauen. Es ist inzwischen sicher, dass die Erwachsenengröße bei den meisten Patienten durch eine Behandlung mit Wachstumshormon verbessert werden kann.

Die Behandlung sollte so früh wie möglich beginnen. Die Wachstumshormon-Dosis liegt bei 4 IU pro qm Körperoberfläche täglich (0,04 mg/kg). Der Erfolg ist größer, wenn zusätzlich noch das anabole Steroid Oxandrolon 0,05 mg/kg täglich gegeben wird. Das sollte aber nicht vor einem Knochenalter von 9 Jahren erfolgen, damit die Knochenreifung nicht akzeleriert wird.

Eine zusätzlich Gabe von Östrogenen auch in niedriger Dosierung verschlechtert das Wachstum eindeutig. Falls die erreichte Körpergröße zum Zeitpunkt der normalen Pubertät noch unbefriedigend ist, sollte die Pubertätsinduktion durch Östrogene verzögert und nicht vor

dem 13. Lebensjahr erfolgen. Die anfänglich sehr niedrigen Östrogendosen sollten nur langsam gesteigert werden. Eine Osteoporose infolge der späten Pubertät muss nicht befürchtet werden, da auch die Wachstumshormon-Behandlung zu einer Zunahme der Knochendichte führt.

Renaler Kleinwuchs

Auch bei dieser Kleinwuchs-Form ist eine Wachstumshormon-Therapie anerkannt. Die Wachstumshormon-Dosis entspricht der Dosis bei der UTS-Therapie: 4 IU pro qm Körperoberfläche täglich (0,04 mg/kg).

Prader-Willi-Syndrom

Kürzlich wurde auch die Behandlung von diesen Patienten mit Wachstumshormon zur Verbesserung von Wachstum und Körperzusammensetzung zugelassen. Voraussetzung ist eine Sicherung der Diagnose durch genetische Untersuchungen. Die empfohlene Dosis liegt bei 3 IU pro qm Körperoberfläche täglich (0,035 mg/kg) (Tab. 1.7).

Pränataler Kleinwuchs

In mehreren Studien wird zur Zeit Wachstumshormon bei diesen Patienten eingesetzt. Mit täglichen Dosen von 4 E oder mehr IU Wachstumshormon pro qm Körperoberfläche wachsen sie rascher und verbessern ihre Wachstumsprognose. Es fehlen z.Zt. noch ausreichende Angaben zur Endgröße nach Therapie.

Idiopathischer Kleinwuchs

Eine anerkannte Behandlung gibt es nicht. Liegt im Einzelfall die Prognose der Erwachsenengröße weit unterhalb der untersten Normgrenze, kann ein Therapieversuch mit Wachstumshormon durchgeführt werden. Oft stimmen die Krankenkassen einer vorerst einjährigen Therapie zu. Danach muss neu entschieden werden, ob eine solche Behandlung erfolgversprechend ist. Es hat sich inzwischen in mehreren Studien gezeigt, dass durch eine

Therapie mit Wachstumshormon bei einigen dieser Patienten die Endgröße eindeutig verbessert werden kann.

Kleinwuchs bei anderen endokrinen Krankheiten

Nach Beseitigung der hormonellen Störung wird sich das Wachstum normalisieren. Bei einer *Pubertas/Pseudopubertas praecox* wird man mit einer Therapie mit einem LH-RH-Analogen versuchen, die Progression der Pubertät und damit auch der Skelettreifung zu bremsen. Aus auxologischer Sicht ist diese Therapie dann sinnvoll, wenn das Knochenalter mehr als ein Jahr von dem Längentalter (das mittlere Alter, das der aktuellen Körpergröße entspricht, 50. Perzentile des Normalkollektivs) abweicht.

1.5 Verlauf

Wachstumshormonmangel

Regelmäßige Kontrollen sind alle drei Monate erforderlich. Dabei werden das Wachstum und alle 6–12 Monate die Skelettreifung kontrolliert und die Verträglichkeit des Medikaments verfolgt. Die Wachstumshormon-Dosis muss regelmäßig an die Körperoberfläche bzw. an das Gewicht angepasst werden und entsprechend dem Wachstumserfolg modifiziert werden. Die Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 ist hilfreich für die Beurteilung der Compliance und wichtig für die Arzneimittelsicherheit.

Die erzielten Endgrößen waren bei früher behandelten Patienten nicht sehr gut; weniger als 50% erreichten eine normale Endgröße. Inzwischen hat sich viel geändert. Die Diagnose wird deutlich früher gestellt, die Dosen sind höher, das Hormon wird täglich und nicht wie früher nur zwei- bis dreimal pro Woche injiziert. Neuere Langzeitverläufe zeigen befriedigende Ergebnisse. Dabei sind die erreichten Erwachsenengrößen bei Patienten mit multiplem hypophysären Hormonausfall höher als bei isoliertem Wachstumshormonmangel, da bei

Patienten mit gleichzeitigem Gonadotropinmangel die Pubertät später induziert wurde, so dass die Patienten länger wachsen konnten.

Ullrich-Turner-Syndrom

Durch eine Behandlung mit Wachstumshormon in ausreichender Dosierung, unterstützt durch zusätzliche Gabe von Oxandrolon, wurden in Studien Endgrößen von etwa 155 cm erreicht; der Gewinn gegenüber der prognostizierten Endgröße ohne Therapie lag bei 8 cm und mehr.

Neuerdings wird die Diagnose früher gestellt, und die Behandlung kann bei deutlich jüngeren Patienten beginnen, so dass noch günstigere Ergebnisse zu erwarten sind. Es ist umstritten, ob eine weitere Steigerung der Wachstumshormon-Dosis wirklich nötig ist. Der Effekt ist nicht bedeutsam besser, die Kosten sind jedoch erheblich höher, und es gibt Bedenken bezüglich der Arzneimittelsicherheit (Hyperinsulinismus, Disproportion des Körperwachstums).

Bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen muss auch an die bei UTS mit zunehmendem Alter häufigere Thyreoiditis, eine Kohlenhydratintoleranz, einen Hypertonus, an kardiovaskuläre Probleme (z. B. Aortendissektion) und an eine komplexe Hörstörung gedacht werden.

Renaler Kleinwuchs

Es gibt bisher wenig Daten über die durch Wachstumshormon-Therapie erreichten Endgrößen bei Kleinwuchs infolge Niereninsuffizienz.

Prader-Willi-Syndrom

Studien zeigten, dass eine Behandlung mit Wachstumshormon deutlich die Wachstumsgeschwindigkeit und Körpergröße verbessert. Gleichzeitig nahm die Fettmasse ab und die Muskelmasse zu, es kam zu einer Gewichtsreduktion, die Muskelkraft verbesserte sich. Eine abschließende Beurteilung ist derzeit jedoch noch nicht möglich.

Nebenwirkungen einer Wachstumshormon-Therapie

Eine Behandlung mit Wachstumshormon gilt nach Ansicht vieler Gremien als sicher, Nebenwirkungen sind sehr selten. Wachstumshormon wirkt antagonistisch zum Insulin. Ein Risiko für die Entwicklung eines Typ 1-Diabetes unter der Behandlung besteht nicht. Dagegen ist die Inzidenz von Typ 2-Diabetes in der behandelten Gruppe etwas höher, betroffen sind vor allem Patienten mit Wachstumshormonmangel bei Hirntumoren und mit renalem Kleinwuchs, insbesondere wenn bestimmte Risikofaktoren vorliegen wie extreme Adipositas, positive Familienanamnese (ein Elternteil an Diabetes II erkrankt), Steroidtherapie sowie pathologische orale Glukosebelastung vor Therapie.

Eine *Epiphysolyse des Hüftkopfes* ist das häufigste orthopädische Problem gesunder Jugendlicher in der Pubertät infolge des beschleunigten puberalen Wachstums. Während der Wachstumshormon-Therapie (verbessertes Wachstum) ist die Inzidenz höher bei UTS, Wachstumshormonmangel durch Hirntumoren und renalem Kleinwuchs.

Es gibt sehr viele Ursachen für einen *Pseudotumor cerebri* im Kindesalter. Das Risiko ist etwas erhöht während der Wachstumshormon-Therapie bei Patienten mit Wachstumshormonmangel durch Hirntumoren, bei UTS und renalem Kleinwuchs. Die Gefahr einer Induktion von *malignen Erkrankungen*, von Rezidiven behandelter Hirntumoren oder Rückfällen nach Leukämiebehandlung besteht nicht.

1.6 Ätiopathogenese und Symptomatik des Hochwuchses

Ursachen und Formen des Hochwuchses (HW) sind in Tab. 1.8 aufgeführt. Am häufigsten liegt eine Normvariante vor.

Tab. 1.8: Ätiologie des Hochwuchses (HW)

- ◆ Normvariante: familiärer Hochwuchs
- ◆ Hochwuchs bei Adipositas
- ◆ Hypophysärer Hochwuchs = kindliche, juvenile Akromegalie
- ◆ Transitorischer Hochwuchs
 - Pubertas/Pseudopubertas präcox
 - Adrenogenirales Syndrom (AGS)
 - Anabolica-/Androgentherapie
 - Hyperthyreose
- ◆ Hochwuchs bei Syndromen und Stoffwechselstörungen
 - Marfan-Syndrom
 - Homocystinurie
 - Wiedemann-Beckwith-Syndrom
 - XXY-Syndrom(Klinefelter-Syndrom)
 - XYY-Syndrom
 - Fragiles X-Syndrom
 - Sotos-Syndrom

Familiärer Hochwuchs

Hier ist mindestens ein Elternteil auch großwüchsig, die prospektive Endgröße entspricht der genetischen Zielgröße. Diese Kinder sind immer für ihr Alter groß, sie haben normale Körperproportionen, Dysmorphiezeichen fehlen und das Knochenalter entspricht dem chronologischen Alter.

Hochwuchs bei Adipositas

Adipöse Kinder sind meist groß, im Extremfall sprach man früher von *Adiposogigantismus*.

Hypophysärer Hochwuchs (= kindliche, juvenile Akromegalie)

Diese Form ist im Kindesalter sehr selten. Ein eosinophiles Adenom der Hypophyse sezerniert kontinuierlich abnorm viel Wachstumshormon. Das führt bei Kindern zu einem Riesenwuchs, gleichzeitig wachsen aber auch die Akren vermehrt (große Hände und Füße, betontes Kinn, grobe Gesichtszüge). Außerdem kann es durch den Tumor zu Hirndruckzeichen und Sehstörungen kommen.

Transitorischer Hochwuchs

Eine vermehrte Bildung von Androgenen, wie z. B. bei *Pubertas/Pseudopubertas praecox*, *Adrenogenitalem Syndrom (AGS)*, *Anabolica-/Androgen-therapie*, führt bei Kindern zu einem verstärkten Wachstum, stärker wird jedoch die Skelettreifung beschleunigt. Stehen die Kinder seit Geburt unter dem Androgeneinfluss, sind sie in den ersten 10 Jahren die größten. Dann hört aber das Wachstum durch vorzeitigen Epiphysenschluss auf, und sie werden kleinwüchsig. Solange eine *hyperthyreote* Stoffwechsellaage besteht, wachsen und reifen die Kinder beschleunigt. Kommen sie durch eine adäquate Behandlung in eine Euthyreose, verläuft das Wachstum wieder normal, und die Erwachsenengröße entspricht der Zielgröße.

Hochwuchs bei Syndromen und Stoffwechselstörungen

Auch im Rahmen verschiedener Syndrome kann ein Hochwuchs auftreten. Das *Marfan-Syndrom* ist eine autosomal-dominante generalisierte Erkrankung des Bindegewebes. Zu Grunde liegen Mutationen im Fibrillin-1-Gen auf Chromosom 15. Die Patienten sind lang und schmalgliedrig, sie haben einen disproportionierten Hochwuchs, und die Beine sind bezogen auf den Rumpf zu lang. Der Kopf ist lang und schmal, die Gelenke überstreckbar, es besteht eine Arachnodaktylie (Spinnenfingrigkeit). Oft haben die Patienten orthopädische Probleme durch Kyphose und Skoliose. An den Augen kann es zu einer Luxation oder Subluxation der Linsen kommen, ferner zu Herzklappenfehlern und Aortenaneurysmen. Ein etwas ähnliches Erscheinungsbild wie beim Marfan-Syndrom wird bei der *Homocystinurie* gesehen. Bei dem *Klinefelter-Syndrom* besteht der Karyotyp 47,XXY. Diese Patienten haben einen eunuchoiden Habitus, in der Pubertät eine unzureichende Hodenentwicklung mit verminderter Testosteronbildung und reduzierter Spermiogenese sowie eine Pubertätsgynäkomastie.

Selten ist ein Hochwuchs auf ein *Sotos-Syndrom* zurückzuführen. Diese Kinder sind meist schon

bei der Geburt zu groß, sie haben einen Megazephalus, große Hände und Füße, und das Skeletalter ist akzelleriert. Ferner haben die betroffenen Kinder eine Koordinationsstörung und sind mäßig psychomental retardiert. Etwa 30 % haben zerebrale Anfälle. Im MR sind die Hirnventrikel erweitert. Nach vielen Jahren normalisiert sich dann die Wachstumsgeschwindigkeit.

1.7 Diagnostik des Hochwuchses

Familiärer Hochwuchs

Die Diagnose ergibt sich aus den oben geschilderten auxologischen Befunden; andere Formen des Hochwuchses müssen ausgeschlossen werden. Idealerweise sollten etwa ab einem Alter von acht bis neun Jahren im Abstand von 6 bis 12 Monaten mehrere Wachstumsprognosen erstellt werden, um eine mögliche Therapieindikation zeitgerecht zu sichern (s.u.).

Hypophysärer Hochwuchs

Fehlen sichere Hinweise auf einen familiären Hochwuchs, muss die ätiologische Abklärung intensiviert werden. Besonders wenn sich der Patient mit seiner so weit normalen Körpergröße abrupt von seinen bisherigen Perzentilen entfernt und den Normalbereich schnell verlässt (s. Abb. 1.4), muss ein hypophysärer Hochwuchs ausgeschlossen werden.

Bei einer abnorm gesteigerten Wachstumshormonsekretion sind IGF-1 und IGFBP-3 eindeutig erhöht. Zu einem sicheren Ausschluss muss eine *orale Glukosebelastung* durchgeführt werden: 1,75 g/kg, maximal 75 g DEXTRO-OGT, Blutentnahmen für Wachstumshormon und BZ zum Zeitpunkt 0, +30, +60, +90 Minuten nach Glukosegabe. Bei normalen Kindern sinkt der Wachstumshormon-Spiegel unter 1 µg/l ab. Bei pathologischem Test erfolgt eine Bildgebung der Hypothalamus-/Hypophysenregion.