

AMB 1999, 33, 57

Diagnostik und Therapie von Wachstumsstörungen im Kindesalter

Zusammenfassung: Die verschiedenen Kleinwuchsformen müssen anhand klinischer und laborchemischer Kriterien genau diagnostiziert werden. Die Therapie mit Wachstumshormon (STH) ist indiziert bei Mangel von STH einschließlich neurosekretorischer Dysfunktion des STH und eines biologisch nicht wirksamen STH. Darüber hinaus ist STH zugelassen zur Therapie bei Ullrich-Turner-Syndrom und renalem Kleinwuchs. Eine Behandlung des idiopathischen Kleinwuchses wird aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und der hohen Kosten von STH abgelehnt. Die Behandlung des kindlichen Hochwuchses bedarf einer strengen Indikation und sollte in spezialisierten Einrichtungen erfolgen.

Physiologie des Wachstums: Das Wachstum des kindlichen und jugendlichen Organismus hängt von genetischen Faktoren, aber auch von Umweltfaktoren ab. Letztere beeinflussen vor allem das Phänomen der Akzeleration. In Deutschland sind heute 7- bis 14jährige Kinder im Vergleich zu 1880 etwa 15 cm größer (14). Intrauterin und postnatal wird das Wachstum neben genetischen Faktoren vor allem von Nahrungsfaktoren und von der endokrinen, parakrinen und autokrinen Steuerung bestimmt.

Für das Wachstum wichtige Hormone sind: Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone (besonders Trijodthyronin), Insulin, die Nebennierenhormone (Kortisol, Androgene, z.B. Dehydroepiandrosteron, bedingt auch Aldosteron) und in der Pubertät die Sexualsteroiden (Östrogen bzw. Testosteron). Östrogene sind nicht nur für das Pubertätswachstum von Bedeutung, sondern auch bei beiden Geschlechtern für den Knochenstoffwechsel, die Skelettreifung und den Schluß der Epiphysenfugen (18). Von den systemisch wirkenden Wachstumsfaktoren sind besonders bedeutsam: die wachstumshormonabhängigen, insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (Insulin-like growth factor = IGF-I und IGF-II) und deren Bindungsproteine (besonders IGF-BP3) sowie der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast growth factor = FGF), der von Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (Platelet derived growth factor = PDGF) und die transformierenden

Wachstumsfaktoren (Transforming growth factor = TGF- α und TGF- β). Das Längenwachstum wird basal vor allem durch das Wachstumshormon gesteuert, das eine Vermehrung (Hyperplasie) der Chondroblasten bewirkt. IGF-I stimuliert die Differenzierung der Chondroblasten.

Darstellung der Körperlänge bzw. Körperhöhe: Zur Einschätzung der Größe eines Kindes dienen möglichst von der gleichen Population gewonnene, regionale bzw. landesgültige Wachstumsstandards, in denen für eine gegebene Altersgruppe geschlechtsspezifisch der Durchschnittswert der Körperlänge (im 1. bzw. 2. Lebensjahr) bzw. danach der Körperhöhe (Standhöhe) angegeben werden. Diese Mittelwertangaben werden durch altersentsprechende Standardabweichungen ergänzt. Altersabhängige Längen- bzw. Körperhöhenwerte liegen auch in Perzentilkurvenform als Wachstumsverlaufskurven vor. Der 50. Perzentilwert entspricht dem Medianwert. Kinder, deren Körperlänge/-höhe unter dem 3. Perzentilwert liegt, sind definitionsgemäß kleinwüchsig; bei Werten oberhalb des 97. Perzentilwertes besteht ein Hochwuchs. Diese Definition sagt jedoch nicht aus, ob es sich um einen krankheitsbedingten Klein- oder Hochwuchs handelt.

In Deutschland werden derzeit vor allem die Wachstumsstandards von Reinken und van Oost (24) sowie von Hesse und Mitarbeiter (12) und zum Teil von Kunze (16) verwendet. Die 18jährigen deutschen Jungen sind heute durchschnittlich 180 cm, die 18jährigen Mädchen 168 cm groß. Die Wachstumswerte von Prader et al. (22) für Schweizer Kinder liegen um etwa 2 bis 4 cm unter den Standards von Reinken und van Oost bzw. von Hesse et al.

Bei der Einschätzung des erreichten Wachstums eines Kindes ist vor allem auch die Elternzielgröße von Bedeutung, d.h. die Berücksichtigung familiärer genetischer Faktoren. Die Zielgröße errechnet sich aus der mittleren Elterngröße (Größe des Vaters und Größe der Mutter in cm) und einem "Zuschlag" von 6,5 cm bei Knaben bzw. einem "Abzug" um 6,5 cm bei Mädchen. Die Elternzielgröße sollte in der Wachstumskurve vermerkt werden. So kann die persönliche Wachstumserwartung zumindest annähernd eingeschätzt werden. Prinzipiell ist zu fordern, daß heute für jedes Kind eine Verlaufskurve des Wachstums geführt wird. Für chronisch kranke Kinder ist sie obligatorisch.

Kleinwuchs: Kinder, deren Wachstum unterhalb des altersgemäßen zweifachen (negativen) Wertes der Standardabweichung liegt bzw. deren Körpergröße sich unterhalb der 3. Perzentile der Wachstumsverlaufskurve befindet, sind definitionsgemäß kleinwüchsig. Kleinwüchsig sind z.B. oft die Kinder von gesunden kleinen Eltern. Kleinwüchsig können auch Kinder werden, die zunächst normal gewachsen sind, bei denen es aber infolge des Auftretens einer chronischen Erkrankung (z.B. Zöliakie, Niereninsuffizienz) oder eines Hormonausfalls (z.B. Hypothyreose bei Hashimoto-Thyreoiditis, Hypophyseninsuffizienz) zu einer Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit kommt. Zur Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit vor und unter einer Therapie sind besonders Wachstumsgeschwindigkeitskurven geeignet, die altersabhängig die jeweilige Wachstumsgeschwindigkeit angeben (12).

Zur basalen Beurteilung von Wachstumsstörungen sind vor allem Abweichungen von der Trias: Chronologisches Alter (CA), Längenalter (LA) und Knochenalter (KA) für die Differentialdiagnose hilfreich. Normalerweise stimmt diese Trias überein, d.h. $CA = LA = KA$. Bei kleinwüchsigen Patienten besteht häufig eine Verzögerung nicht nur des Größenwachstums (Längenalter), sondern auch der Knochenreifung, des Knochenalters. Bei einem Kleinwuchs infolge einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) sind Längenalter und Knochenalter harmonisch gegenüber dem biologischen Alter zurückgeblieben; bei einem familiären Kleinwuchs ist meist nur das Längenalter retardiert und das Knochenalter altersgemäß; bei einem Kleinwuchs infolge eines isolierten Mangels an Wachstumshormon ist das Längenalter stärker zurückgeblieben als das Knochenalter; bei einer Hypothyreose findet sich die entgegengesetzte Konstellation. Das Knochenalter (Skeletalter) wird in der Praxis häufig mittels des Vergleichsatlas von Greulich und Pyle (10) bestimmt, einer Methode, die wenig zeitaufwendig ist. Daneben gibt es mehrere gleichwertige, aber aufwendigere Methoden.

Eine durchgehend molekulargenetische Differenzierung des Kleinwuchses ist heute, trotz vieler Fortschritte in Details, noch nicht gegeben, so daß auch keine entsprechenden Klassifikationen vorliegen. In der Praxis hat sich die Klassifizierung nach Prader und Bierich (vgl. 12) bewährt (s. Tab. 1).

Klinisch relevant sind vor allem der *intrauterine Kleinwuchs*, die *angeborenen Skeletterkrankungen*, der *Kleinwuchs bei Organerkrankungen* und der *durch hormonelle Störungen bedingte Kleinwuchs*. Die besten therapeutischen Möglichkeiten sind neben der Behandlung von Organerkrankungen heute bei Patienten mit endokrin bedingtem Kleinwuchs gegeben.

Endokrine Formen des Kleinwuchses: *Kleinwuchs bei Wachstumshormonmangel:*

Die Häufigkeit eines Wachstumshormonmangels (STH-Mangel) wird mit 1:4000 bis 1:10000 angegeben. Die Gene für das STH befinden sich auf dem langen Arm des Chromosom 17. Ein Wachstumshormonmangel kann angeboren sein (genetische Defekte, Fehlbildungen der Hypophyse oder des Hypothalamus) oder erworben werden (z.T. durch geburtstraumatische Schäden, Hirntumoren, Hypophysitis, Meningitis, Enzephalitis, Strahlentherapie). Häufig ist die Ursache nicht zu finden (idiopathische Form des hypothalamisch-hypophysären Kleinwuchses).

Weiterhin ist zu differenzieren zwischen dem isolierten Ausfall der STH-Bildung oder -Ausschüttung und kombinierten Hypophysen- oder Hypothalamusschäden, bei denen auch andere Hypophysenhormone betroffen sind. Als Sonderformen der Wachstumshormondefekte sind die neurosekretorische Dysfunktion der STH-Sekretion, die STH-Resistenz (Beispiel "Laron-Kleinwuchs"), ein biologisch unwirksames STH, ein Mangel an STH-Bindungsproteinen (GHBP) und die IGF-I-Resistenz zu nennen. Bei den (seltenen) genetischen Defekten der STH-Bildung unterscheiden wir verschiedene Typen (Typ IA-, Typ IB, Typ II-, Typ III-Gendeletion) und hereditäre Formen des Panhypopituitarismus (Typ 1 und Typ 2).

Patienten mit einem Mangel an Wachstumshormon bzw. fehlender Wachstumshormonwirkung haben häufig u.a. einen kleinkindhaften Gesichtsausdruck (Puppengesicht), eine stammbetonte Adipositas und eine Akromikrie.

Das Längendefizit nimmt - wie auch u.a. bei einem Teil der Patienten mit intrauterinem Kleinwuchs und bei Patienten mit unbehandelter Hypothyreose - mit zunehmendem Lebensalter zu. Klinische Hinweise für das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels sind ein Längendefizit, das größer als drei

Standardabweichungen gegenüber der Norm ist, ein Wachstum von weniger als 4 cm/Jahr im Schulkindalter, eine Wachstumsrate unterhalb der 25. Perzentile für das chronologische Alter und ein Verhältnis von Knochenalter zu Längenalter von 3:4.

Diagnostik: Die Basisdiagnostik besteht heute in der Bestimmung von IGF-I und seinem Bindungsprotein IGF-BP3. Sind diese Werte erniedrigt, muß sich eine erweiterte Diagnostik anschließen (Tab. 2).

Therapie: Die Therapie des Wachstumshormonmangels erfolgt heute mit biogenetisch gewonnenem Wachstumshormon. Die durchschnittliche Dosierung beträgt präpubertär: 12 IE/m² Woche (0,5-0,6 IE/kg KG Woche) und in der Pubertät 15 IE/m² Woche. Die Applikation erfolgt täglich und s.c. Heute erreichen etwa zwei Drittel der Patienten Endgrößen, die sich im Normbereich der Erwachsenen befinden. Die Endgröße ist um so besser, je günstiger das Wachstum in der Präpubertät ist. Sind weitere Hypophysenhormone ausgefallen, müssen auch diese substituiert werden (s. Tab. 3).

Zugelassene Indikationen für eine Behandlung mit Wachstumshormon sind in Deutschland: Wachstumshormon-Mangelzustand einschließlich neurosekretorische Dysfunktion des STH und eines biologisch nicht wirksamen Wachstumshormons (34). Wachstumshormon ist weiterhin zugelassen zur Therapie des Kleinwuchses beim Ullrich-Turner-Syndrom (s.u.) und des renalen Kleinwuchses sowie zur Behandlung des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter (19).

Kontraindikationen für eine Behandlung mit Wachstumshormon sind aktive maligne Erkrankungen, eine proliferative Retinopathie und schwere irreversible neurodegenerative Erkrankungen. Mit der Behandlung eines Wachstumshormonmangels bei Kindern mit ehemaligen Tumorleiden bzw. Leukämie wird meist erst 2 Jahre nach Therapieende begonnen. Ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv besteht bei Leukämie-Patienten bzw. bei Patienten mit Hirntumoren nach derzeitigem Kenntnisstand nicht (4, 27, 28).

Die Therapie des Kleinwuchses infolge eines IGF-I-Mangels, der bedingt ist durch einen STH-Rezeptor-Defekt (Laron-Kleinwuchs), erfolgt heute mit biogenetisch gewonnenem IGF-I (40-120 µg/kg KG 2mal täglich, Durchschnittsdosis 80 µg/kg KG).

Andere Formen des Kleinwuchses mit endokrinen Störungen: Der heute seltenere, durch Hypothyreose bedingte Kleinwuchs wird mit L-Thyroxin behandelt (100 µg/m²/d). Unter dieser Therapie kommt es zu einem Aufholwachstum und zur Normalisierung der Wachstumsrate.

Bei einem psychosozial bedingten Kleinwuchs, bei dem es auch zum Abfall der STH-Ausschüttung kommen kann, ist eine Familientherapie bzw. ein Milieuwechsel erforderlich.

Bei der häufigsten Kleinwuchsform, der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (harmonische Retardierung von Länge und Knochenalter; Wachstum unterhalb der 3. Perzentile, aber parallel zu dieser), wird zeitweilig auch eine verminderte Ausschüttung des Wachstumshormons beobachtet. Eine Therapie mit STH oder temporär mit Anabolika sollte aber nur in Einzelfällen mit extremer psychischer Belastung (z.B. Suizidgefahr) erfolgen.

Der Kleinwuchs bei dem im Kindes- und Jugendalter seltenen Cushing-Syndrom ist durch die Beseitigung der Quelle des Kortisolexzesses (Adenom oder Tumor) zu korrigieren.

Kleinwuchs ohne Wachstumshormonmangel: *Renaler Kleinwuchs:* Eine Wachstumsretardierung findet sich vor allem bei angeborenen Tubulopathien und bei chronischer Niereninsuffizienz. Eine Behandlung mit hohen Dosen STH (0,35 mg STH/kg KG Woche) führt zu einem IGF-Anstieg und der 150 kDa-Fraktion des IGF-BP3 sowie zur Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit (21, 32).

Ullrich-Turner-Syndrom (UTR): Das konstanteste Symptom des UTS ist der Kleinwuchs. Daneben sind vor allem die Ovarialinsuffizienz, Herz-, Nieren-, Augen- und Hörstörungen zu beachten (8). Durch eine Wachstumshormontherapie (Beginn mit 0,05 mg/kg KG/d bzw. 1,0 IE/kg KG/Woche; möglicher Therapiebeginn 2 Jahre,

Therapiebeginn in der Praxis meist mit 10 Jahren) kann die Endgröße bei einem Teil der Patienten verbessert werden. Mitunter wird im Alter von 9 bis 12 Jahren zusätzlich das Androgen Oxandrolon (Dosierung 0,0625 mg/kg KG/d) verabreicht. Die Therapiedauer sollte bis zu einem Knochenalter von 14 bis 15 Jahren fortgeführt und bei einer Wachstumsgeschwindigkeit von weniger als 2,5 cm/Jahr abgebrochen werden (8). Vor Therapiebeginn ist eine Störung der Glukosetoleranz auszuschließen. Eine abschließende Beurteilung der Erfolge einer STH-Therapie ist noch nicht möglich. Desgleichen ist auch die Rolle der unter der Therapie auftretenden erhöhten Serumkonzentrationen von Lipoprotein A noch nicht geklärt (31). Eine Östrogensubstitution sollte im Alter von 12 bis 15 Jahren mit sehr niedrigen Dosen, z.B. 50 bis 100 mg/kg KG Ethinylestradiol (oder adäquate Dosis von konjugiertem Östrogen: 30), beginnen und in 2 bis 3 Jahren auf eine Vollsubstitutionsdosis gesteigert werden.

Achondroplasie, Hypochondroplasie: Die Häufigkeit der Knorpel-Knochen-Entwicklungsstörung Achondroplasie beträgt 1:20000 Geburten. Zugrunde liegende Störung ist ein Defekt des Gens, das den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor vom Typ 3 (FGFR 3) codiert. Patienten mit Hypochondroplasie können diesen oder einen anderen Defekt haben. Die Ergebnisse der Behandlung der Achondroplasie mit Wachstumshormon sind nicht befriedigend. Bei einem Teil der Patienten mit Hypochondroplasie wurden unter hoher STH-Dosierung (20 bis 30 IE/m² Woche) z.T. Erfolge gesehen (2). Ergebnisse der erreichten Endgrößen liegen noch nicht vor. Im Einzelfall ist nach Abwägen aller Risiken auch eine operative Beinverlängerung möglich (29).

Osteogenesis imperfecta: Bei Osteogenesis imperfecta Typ 1 wurde in einer Studie mit 14 Patienten eine Steigerung der Wachstumsrate und Erhöhung der Knochendichte festgestellt (1).

Idiopathischer Kleinwuchs: Voraussetzung für diese Diagnose ist, daß organische oder psychische Erkrankungen und ein Hormonmangel ausgeschlossen wurden. Bei den Patienten gibt es solche, die kleine Eltern und andere, die normal große Eltern haben. Die STH-Behandlung dieser Patienten wird von einzelnen Autoren positiv eingeschätzt (13). In den meisten Studien konnten keine befriedigenden

Langzeitergebnisse erzielt werden (5,6,23). Eine Behandlung dieser Patienten erscheint daher und wegen der hohen Kosten der STH-Therapie nicht gerechtfertigt.

Intrauteriner Kleinwuchs: Neugeborene, die bei normaler Tragzeit untergewichtig geboren werden, holen in 65 bis 90% der Fälle diesen Rückstand bis zum Alter von 5 Jahren auf. Die verbleibenden 10 bis 20% der Kinder gleichen diesen Wachstumsrückstand nicht aus. Unter Wachstumshormondosen, die das 2- bis 3fache der Substitutionsdosis betragen (1,4 bis 2 IU/kg KG/Woche), kommt es bei diesen Patienten zu einem Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit und vermutlich der Wachstumsprognose (7, 36, 37). Eine frühe Behandlung präpubertärer Kinder hat eine geringere Akzeleration des Knochenalters zur Folge.

Kleinwuchs beim Prader-Willi-Labhart-Syndrom (PWL): Neugeborene mit PWL fallen durch Muskelhypotonie und Mangelgedeißen auf. Später ist neben der Adipositas und dem sekundären Hypogonadismus der Kleinwuchs ein führendes Symptom. Eine Therapie mit Wachstumshormon ist bei den Patienten indiziert, bei denen ein STH-Mangel nachweisbar ist (9, 11, 17).

Kleinwuchs bei Phosphatdiabetes (X-gebundene familiäre hypophosphatämische Rachitis): Die Frage, ob durch eine Therapie mit Wachstumshormon das Wachstum anhaltend verbessert und das Risiko der Nephrokalzinose gesenkt wird (20, 26, 35), bedarf noch weiterer Bearbeitung.

Kleinwuchs bei Myelomeningozele: Erste Ergebnisse einer Behandlung mit Wachstumshormon weisen auf eine zusätzliche Wachstumspotenz hin, wobei sich die Breite des Spinalkanals zu vergrößern scheint (25).

Hochwuchs: Hochwüchsig sind Menschen mit einer Körperhöhe oberhalb der 97. Perzentile der Altersnorm bzw. außerhalb der zweifachen positiven Standardabweichung des altersgemäßen Mittelwertes. Als Syndrom bzw. stoffwechselbedingte Hochwuchsformen sind das Sotos-Syndrom (im Säuglingsalter), das Marfan-Syndrom und die Homozystinurie auszuschließen. Ein Gigantismus infolge eines eosinophilen Hypophysenadenoms ist extrem selten. Die häufigste Ursache eines Hochwuchses ist der familiäre Hochwuchs. Temporär

können ein unbehandeltes adrenogenitales Syndrom sowie eine Pubertas bzw. Pseudopubertas praecox einen Hochwuchs verursachen.

Eine medikamentöse Behandlung des Hochwuchses ist auf Einzelfälle zu beschränken (3, 33). Sie kann bei einer prospektiven Endgröße ab 187 cm bei Mädchen und ab 205 cm bei Knaben erwogen werden. Therapiebeginn: Knochenalter 11 Jahre bei Mädchen bzw. 13 Jahre bei Knaben. Therapieende: Knochenalter bei Mädchen 15 Jahre, bei Knaben 17 Jahre. Die Therapie sollte in der Hand pädiatrischer Endokrinologen bzw. von spezialisierten Ärzten bleiben. Die Behandlung von Knaben wird heute selten durchgeführt. Die Fertilität ist bei Mädchen nach der Behandlung gegeben (15).

Literatur

1. Antoniazzi, F., et al.: J. Pediatr. 1996, **129**, 432.
2. Bridges, N.A., und Brook, C. G. D.: Horm. Res. 1994, **42**, 231.
3. Brook, C.G., et al.: Arch. Dis. Child. 1998, **79**, 199.
4. Clayton, P.E., et al.: Lancet 1987, **1**, 711.
5. Coste, J., et al.: Brit. Med. J. 1997, **315**, 708.
6. Cowell, C., et al.: In: Hindmarsh, P.C. (Hrsg.): Endocrine Development. Karger, Basel 1999, **1**, 68.
7. Czernikow, P.: In: Hindmarsh, P.C. (Hrsg.): Endocrine Development. Karger Basel, 1999, **1**, 87.
8. Doherty, L., et al.: The Endocrinologist 1997, **7**, 443.
9. Eiholzer, U., et al.: Eur. J. Pediatr. 1998, **157**, 368.
10. Greulich, W.W., und Pyle, S. .: Radiographic Atlas of Chemical Development of Hand and Wrist, 2. Aufl. Stanford Univ. Press, California 1959.
11. Hauffa, B.P., et al: In: 9. Deutsches Genotropin-Symposium, Münster 26.-27. 3. 1999.
12. Hesse, V.: Wachstum und Reifung. In: W. Meng, und R. Ziegler (Hrsg.): Endokrinologie. G. Fischer, Stuttgart, Jena. 1997, **105**, 627.
13. Hintz, R.L., et al: N. Engl. J. Med. 1999, **340**, 502.
14. Jaeger, U., et al.: Ärztl. Jugendkd. 1980, **71**, 333.
15. Kruse, K. (Hrsg.): Pädiatrische Endokrinologie. Enke, Stuttgart 1993.
16. Kunze, D.: Kinderarzt 1977, **8**, 979.
17. Lindgren, A.C., et al.: Acta Paediatr. 1998, **87**, 28.
18. Mac Gillivray, M.H., et al.: Horm. Res. 1998, **49**, 2.
19. Oertel, H., et al.: Dtsch. Med. Wschr. 1998, **123**, 883.
20. Patel, L., et al.: Clin. Endocr. 1996, **44**, 687.
21. Powell, D.R., et al.: J. Clin. Endocr. Metab. 1998, **83**, 1654.
22. Prader, A., et al.: Helv. Paed. Acta 1989, **52**, 1.
23. Ranke, M.B., et al.: Horm. Res. 1995, **44**, 152.
24. Reinken, L., und van Oost, G.: Klin. Pädiatr. 1992, **204**, 129.
25. Rotenstein, D., und Breen, T.J.: J. Pediatr. 1996, **128**, 28.
26. Saggese, G., et al.: Europ. J. Pediatr. 1994, **153**, 548.
27. Shalet, S.M., et al.: Horm. Res. 1997, **48** Suppl. 4, 29.

28. Shalet, S.M., und Brennan, M.D.: Horm. Res. 1998, **50**, 1.
29. Spranger, J.: Der Kinderarzt 1995, **26**, 999.
30. Stolecke, H. (Hrsg.): Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1997.
31. Taback, P., und von Vliet, G.: In: Hindmarsh, P.C. (Hrsg.): Endocrine Development. Karger Basel, 1999, **1**, 102
32. Tönshoff, B., und Mehls, O.: In: Hindmarsh, P.C. (Hrsg.): Endocrine Development. Karger Basel, 1999, **1**, 128.
33. Weimann, E., et al.: Arch. Dis. Child. 1998, **78**, 148.
34. Willig, R.P.: Der Kinderarzt 1995, **26**, 995.
35. Wilson, D.M., et al.: Am. J. Dis. Child. 1991, **145**, 1165.
36. de Zegher, F., et al.: Acta Paediatr. 1997, **423**, 207.
37. de Zegher, F., et al.: TEM 1998, **9**, 233.

Tabelle 1
Ursachen des Kleinwuchses (nach 12)

<p>Kleinwuchs infolge Mangels an Aufbaustoffen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypokalorischer Kleinwuchs - Eiweißmangel (Mehlnährschäden, Kwashiorkor) - Psychosozialer Kleinwuchs <p>Endokriner Kleinwuchs</p> <p>Verminderte Wirkung wachstumsfördernder Hormone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothalamus-Hypophyse: Hypothalamischer, hypophysärer Kleinwuchs (angeboren oder erworben) - Pseudo-STH-Mangel-Kleinwuchs (biologisch inaktives STH, STH-Endorganresistenz/Laron-Kleinwuchs) - IGF-1-Resistenz - M. Laurence-Moon-Bardet-Biedl - Schilddrüse: Athyreose, Hypothyreose - Nebenschilddrüsen: Hypoparathyreoidismus - Pankreas: Diabetischer Kleinwuchs, Mauriac-Syndrom - Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung <p>Vermehrte Sekretion kataboler Hormone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Cushing (zentral oder adrenal) <p>Vorzeitiger Epiphysenfugenschluß mit Wachstumsstillstand bei Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothalamus-Hypophyse: Zerebrale und idiopathische Frühreife, McCune-Albright-Syndrom - Nebennierenrinde: Adrenogenitales Syndrom - Keimdrüsen: Zwischenzell-Tumoren, Granulosazell-Tumoren <p>Kleinwuchs infolge nicht endokrin bedingter Stoffwechselstörungen</p> <p>Renaler Kleinwuchs: Nierenmißbildungen mit sekundärer Infektion, chronische Glomerulonephritis, kongenitale Tubulopathien, chronische Niereninsuffizienz</p>	<p>Intestinaler Kleinwuchs: Mukoviszidose, Zöliakie, andere Malabsorptions-Syndrome</p> <p>Hepatischer Kleinwuchs: Chronische Hepatitis, Zirrhose (IGF-1-Mangel)</p> <p>Hypoxämischer Kleinwuchs: angeborene Herzfehler, Bronchiektasen, chronische Anämien</p> <p>Rachitischer Kleinwuchs: Vitamin-D-Mangel, Vitamin-D-resistente Rachitis</p> <p>Speicherkrankheiten: Glykogenosen, Mukopolipoidosen, M. Gaucher, M. Niemann-Pick, Zystinose, Mukopolysaccharidosen</p> <p>Mangelhafte Wachstumspotenz des Skeletts</p> <p>Angeborener intrauteriner Kleinwuchs (primordialer Kleinwuchs):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genbedingte Störungen (Prader-Willi-Labhart-Syndrom, Cornelia-de-Lange-Syndrom) - Chromosomale Aberrationen: (Trisomie 13-15/ Patau-Syndrom, Trisomie 16-18/Edwards-Syndrom, Trisomie 21/Mongolismus, Katzenschrei-Syndrom, Gonadendysgenese) - Kyemopathien: (Silver-Russell-Syndrom) <p>Erworbener intrauteriner Kleinwuchs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Embryonal/fetal: Strahlenschädigung, Zytostatika, Virusinfektionen, Mehrlingsgeburten - Plazenta: Mißbildungen der Plazenta, sonstige Störungen der Plazentafunktion - Mütterliche Faktoren: Nierenerkrankungen, Alkoholabusus/Alkohol-Embryopathie, EPH-Gestose, Rauchen, Drogenmißbrauch, Infektionen <p>Angeborene Skeletterkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Skelettdysplasien: Leri-Weill-Syndrom, Greig-Syndrom u.a. - Genbedingter Kleinwuchs mit postnataler Manifestation.
---	---

Tabelle 2

Diagnostik des hypothalamisch-hypophysären Kleinwuchses

STH-Stimulationstests

- Insulintoleranz-Test (0,1 IE Insulin/kg KG i. v.), STH- und Kortisolbestimmung
- Arginin-Infusionstest (0,5 g/kg i.v.)
- Clonidin-Test (75 oder 150 µg/m² oral)

STH-Sekretionsprofil (12 oder 24 Std.)

Wachstumshormon-Releasing Hormon-Test (GHRH-Test = 1 µg GHRH/kg KG)

IGF-I-Bestimmung (> 5 Jahre), IGF-I-Bindungsprotein 3 (> 3 Jahre)

TRH-Test: TSH- und Prolaktin-Bestimmung: 5 µg TRH/kg KG i.v.

CRF-Test: ACTH- und Kortisol-Bestimmung: 1 µg/kg KG i.v.

LHRH-Test: mit LH- und FSH-Bestimmung: 50 µg LHRH/m²

Rö-Schädel seitlich

Zerebrales MRT

Augenärztliche Untersuchung, Perimetrie

Tabelle 3

Therapie bei Ausfall weiterer Hormone des Hypophysenvorderlappens

TSH-Mangel:

L-Thyroxin 75-100 µg/m²·d

ACTH-Mangel: (Therapie bei klinischen Erscheinungen)

5-10 mg Hydrokortison/m²·d in 2-3 Einzeldosen

Gonadotropin-Mangel: Mädchen nach dem 14., Knaben nach dem 15.-16. Lebensjahr (bzw. Knochenalter 11 Jahre und 13 Jahre)

Knaben: Start mit 25-50 mg Depot-Testosteron, alle 3 Wochen i.m.; alle 6 Monate Steigerung um 50 mg bis zu 250 mg

Mädchen: Ethinylestradiol 1-2 µg/d (Beginn) für 6 Monate, dann 5 µg/d für 6 Monate, danach 10-15 (20) µg/d

Nach der Menarche zusätzlich 1 Woche/Monat Gestagenapplikation

Bzw. 1.-6. Monat: Konjug. Östrogene 0,3 mg/d

6.-12. Monat: Konjug. Östrogene 0,6 mg/d

ab 2. Jahr: Konjug. Östrogene 1.-25. Tag: 0,9-1,25 mg/d

Chlormadinonazetat 14.-25. Tag: 2,0 mg

26.-28. Tag: keine Einnahme