

WACHSTUM UND PUBERTÄT BEI EINIGEN ENDOKRINOPATHIEN

MILADA HORÁČKOVÁ

1. ZUR CHARAKTERISTIK DES WACHSTUMS UND DER GESCHLECHTSREIFE UNTER NORMALEM ZUSAMMENSPIEL DER HORMONALEN WIRKSTOFFE

Bei dem Verfolgen des Wachstums sind die Zunahme an Höhe, Gewicht, weiterhin die Veränderungen der Körperproportionen, später die geschlechtliche Differenzierung und die Bildung des Somatotypus auffallend.

Die Wachstumsdynamik der Individuen ist keine gleichmässige. Nach der Geburt ist das Wachstum beschleunigt, annähernd bis zu zwei Jahren. (Es handelt sich um das Ausklingen des intrauterinen raschen Wachstums.) Von der Geburt bis zu einem Jahr verdreifacht das Kind sein Gewicht. Bei einem Dreijährigen beträgt die Höhe das Zweifache der Geburtslänge. Vom zweiten Lebensjahr an bis zur Pubertät ist der Zeitabschnitt des ruhigen Wachstums, in dem die jährliche Zunahme an Höhe und Gewicht annähernd gleich bleibt. Das Wachstum der Geschlechtsorgane ist in dieser Zeit unbedeutend. Der bei der Geburt grosse Kopf bleibt im Wachstum zurück, die Gliedmassen und der Rumpf wachsen rascher.

Während der physiologischen Pubertät kommt es hauptsächlich zu einem beschleunigten Längenwachstum der Knochen und damit zu einer ausdrucksvollen Veränderung der Proportionen, zu einer Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei gleichzeitiger Reifung und Ausreifung der Gonaden. Gleichzeitig treten auch Veränderungen in der psychischen Sphäre ein.

Nach der Pubertät verlangsamt sich das Wachstum allmählich und klingt in Adoleszenz aus. Es kommt zum Verschluss der epiphysären Fugen der langen Knochen, damit endet das Wachstum der Gliedmassen. Das Wachstum des Rumpfes schreitet noch langsam fort und die Proportionen stabilisieren sich. Gleichzeitig bildet sich zumeist schon ein bestimmter Somatotypus.

Auf das Wachstum des Kindes und den Eintritt der Pubertät wirken genetische, landschaftliche, rassische, sozialökonomische Einflüsse, der Einfluss der Ernährung, des Klimas, spezielle Einflüsse des äusseren Milieus und andere. Bei Mädchen bekundet sich die

Geschlechtsreife im Durchschnitt um etwa zwei Jahre früher als bei den Knaben und lässt sich bei ihnen nach dem Datum der Menarche besser limitieren. Gegenüber früheren Zeiten reifen die Kinder nun früher. So führt z. B. die Statistik Prof. Matiegkas aus dem Jahre 1895 die Menarche im Durchschnitt mit 15 1/2 Jahren an. Heute menstruieren die meisten Mädchen unserer normalen Population vor dem dreizehnten Lebensjahr. Diesen früheren Eintritt der Pubertät erklärt man hauptsächlich durch den Einfluss biologischer Faktoren auf die Entwicklung und Reife.

2. WIRKUNG DER ENDOKRINEN DRÜSEN AUF DAS WACHSTUM UND DIE ENTWICKLUNG DES KINDES

Die Drüsen mit innerer Sekretion haben im Kindesalter einen wesentlichen Einfluss auf die somatische und psychische Entwicklung des Kindes und natürlich auch auf den Eintritt des Pubertätsverlaufes.

Der Hypophysenvorderlappen hat übergeordnete Bedeutung. Er reguliert das Wachstum direkt und vermittelt einiger endokriner Drüsen. Die Funktion des Vorderlappens wird noch durch einen humoralen Weg aus dem Hypothalamus gelenkt.

Von den Hormonen des Hypophysenvorderlappens hat das somatotrophe Hormon einen direkten Wachstumseinfluss auf das Gewebe, hauptsächlich auf das Skelett.

Die gonadotropen Hormone beeinflussen indirekt über die Gonaden das harmonische Wachstum sowie die Entwicklung und den Verlauf der Pubertät.

Das thyreotrophe Hormon wirkt ebenfalls indirekt über die Thyreoidea. Die Intensität seiner Bildung schwankt entsprechend dem Bedarf des Organismus. Die Schilddrüse produziert zwei biologische Wirkstoffe: Trijodthyronin und Thyroxin. Das Thyreoideahormon hat eine entscheidende Bedeutung für die Gewebedifferenzierung des wachsenden Organismus und somit für das Wachstum sowie die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes.

Auch das adrenokortikotrophe Hormon hat einen indirekten Einfluss vermittelt der Nebennierenrinde.

Sein Wirken bekundet sich hauptsächlich nach den pathologischen Umständen. Die Nebennierenrinde bildet eine Reihe für das Leben unerlässlicher steroider Stoffe mit verschiedenen pharmakologischen Wirkungen. Vom Gesichtspunkt des Wachstums sind die Androgene, die sog. anabolitischen Hormone wichtig, welche die Synthese der Körpereweisse unterstützen.

Ein komplexer oder partialer Mangel oder im Gegenteil übermässige Ausgabe einiger der Wirkstoffe hat ein atypisches Wachstum und Pubertätsabweichungen zur Folge.

3. FREQUENZ DER ENDOKRINOPATHIEN BEI KINDERN

Bei Kindern begegnet man angeborenen und erworbenen Störungen. Die angeborenen lassen sich manchmal sofort nach der Geburt und einige Wochen später diagnostizieren. (Struma congenita, Hypothyreosis, Adrenogenitalsyndrom, Syndrom Scherechewski — Turner u. a.). Manchmal, nach einer Reihe von Monaten oder Jahren (Hypopituitarismus u. a.). Die Ursache kann ein Fehlen oder ein Mangel der Entwicklung bestimmter Drüsen, ein enzymer Defekt und dessen Folgen, Hyperplasie usw. sein. In einigen Fällen bekundet sich der Defekt klinisch, ohne dass sich eine Laese erweist.

Die erworbenen Endokrinopathien manifestieren sich auf Grund einer Hyperplasie, eines Tumors, einer Postinfektionslaese, eines Unfalls, einer Operation, einer Strahlungsschädigung, auf Grund eines autoimmunen Prozesses usw.

Manchmal kommt es im Zusammenhang mit der Pubertät zur Manifestation (struma pubertalis, Pubertas praecox u. a.).

Die Thyreopathien waren früher unter den endokrinologischen Störungen weit verbreitet. Die endemische Struma betraf die Mehrzahl der Bewohner verseuchter Gebiete, wo es auch einen hohen Prozentsatz des Vorkommens von Knotenstruma und endemischem Kretinismus gab. Derzeit ist in den meisten Kulturländern die allgemeine Jodidprophylaxe eingeführt. In unseren Ländern wurden diese Präventivmassnahmen dank dem Dozenten Šilink und seiner Arbeitsgruppe eingeführt. Wir haben mit der Dozentin Hostomská die Schulkinder des Bezirkes Sušice (ein mit endemischer Struma intensiv verseuchtes Gebiet) am Anfang der Jodidprophylaxe und nach einem fünfjährigen Abstand untersucht. Es kam zum Verschwinden der grossen und Knotenstrumas, zu einem starken Rückgang der diffusen Struma und bei nicht ganz der Hälfte der Kinder handelte es sich um Hyperplasien der isthmischen Teile der Thyreoidea. Heute wird die Situation noch günstiger sein.

Das Vorkommen der Endokrinopathien im Kindesalter ist in der Literatur nur bei einigen Gruppen und zumeist summarisch angeführt. Nach ausländischen und unseren Erfahrungen ist das abweichende Wachstum auf der Grundlage hormonaler Störungen nur selten.

Von 314 Kindern mit Höhenretardation — die in unserer Abteilung während der Jahre untersucht, eventuell behandelt wurden — hatte das Höhendefizit nur bei 11 % eine nachweisbare endokrine Ursache. Bei den wegen übermässiger Höhe untersuchten Kindern war die endokrine Unterlage nur ganz ausnahmsweise.

Weiters wählten wir mit Doz. Kuncová eine zufällige Serie von 104 Kindern mit Höhenretardation verschiedener Ätiologie und verfolgten diese longitudinal über den pubertalen Zeitabschnitt. Bei der Aufteilung der Diagnosen zeigte sich, dass

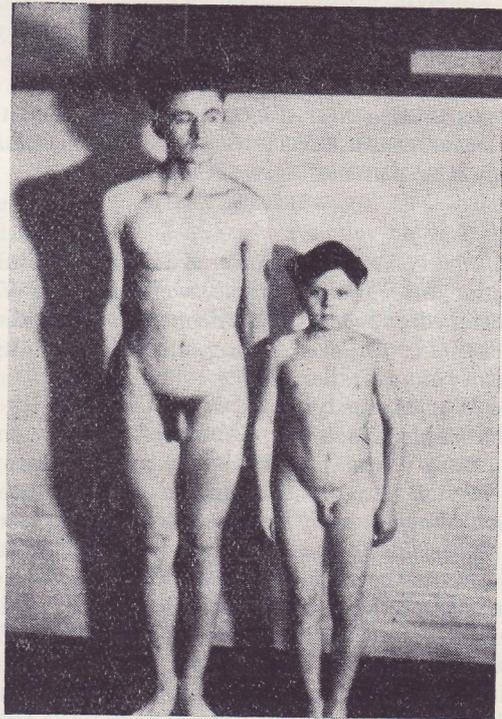


FOTO 1

Hypophysärer Nanismus im Vergleich mit einem gleichalten gesunden Mitschüler

es sich fast bei der Hälfte der Kinder um ein familiäres geringes Wachstum oder ein solches aus Konstitutionsursachen handelt. Mehr als 1/4 der Kinder war aus dem Grund von pubertas retardata höhenverspätet. (Um drei bis vier Jahre.) Bei dem verbleibenden 1/4 der Kinder waren die Ursache: schweres Austragen, mangelhafte Ernährung, auf Grund von Anorexie oder Krankheiten, rezidivierende Krankheiten während der Kindheit, orthopädische Störungen der Knochenentwicklung, vorzeitige idiopathische Pubertät, kongenitale Anomalien und Endokrinopathien. Auch bei dieser Gemeinschaft handelte es sich nur um einige Fälle des Wachstumsdefizites aus endokrinen Ursachen.

Auch bei Obesität kann bei unseren Kindern nur manchmal eine endokrine Ursache angenommen werden. Obesität auf Grund erwiesener Endokrinopathien (Fröhlichsches, Cushingsches Syndrom) ist sehr selten.

4. BESONDERHEITEN DES WACHSTUMS UND DER PUBERTÄT BEI EINIGEN ENDOKRINOPATHIEN

Hypophysärer Nanismus aus Mangel des Wachstums und gewöhnlich auch des gonadotropen Hormons.

Das Vorkommen wird nach der Literatur auf 7% aller Wachstumsretardationen der Kinder geschätzt. Die derart betroffenen Kinder werden normal geboren und sind bis zu zwei Jahren unter den Altersgenossen nicht auffällig. Dann wachsen sie sehr langsam und linear, zu einer pubertalen Wachstumsbeschleunigung kommt es nicht, es bleibt ein sexueller Infantilismus. Sie sind sehr klein, zwerghaft, jedoch nicht kachektisch. Ihre Gestalt ist proportioniert. Die Ossifikation ist verspätet, der Intellekt gewöhnlich normal. Nichtbehandelt wachsen sie im Erwachsenenalter — langsam und linear — weiter. Sie erreichen eine Höhe bis zu 140 cm, selten auch mehr. Eine hypophysäre oder hypothalamische Laese findet sich in der Regel nicht.

Bei gleichzeitig gestörter Thyrotropinausgabe kommt es zur Entwicklung des sekundären Hypothyreoidismus. Ausser den von hypophysärem Na-

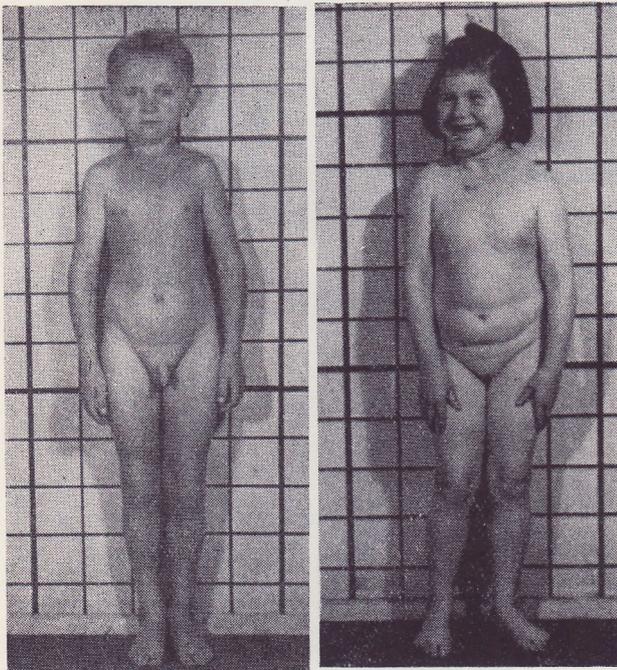


FOTO 2

Links hypophysärer Nanismus, rechts sekundärer Hypothyreoidismus

nismus zeugenden Merkmalen haben die Betroffenen eine trockene, an den Prädilektionsstellen myxödematisch durchtränkte Haut und zumeist einen Intelligenzdefekt.

Von den übrigen Störungen der Hypophyse in Beziehung zum Wachstum begegnet man sehr selten einer Insuffizienz des Gonadotrophins mit folgendem eunochoidem Habitus und Hypogonadismus.

Selten ist das Fröhlichsche Syndrom auf Grund

einer Laese in der hypothalamischen Gegend, das sich klinisch als ungenügende Gonadenentwicklung und Obesität bekundet. Häufiger ist die Dystrophia adiposogenitalis benigna, wo es sich wahrscheinlich um eine Funktionsstörung des Hypothalamus handelt. Klinisch geht es um eine Obesitas mit typisch femininer Ausbreitung des Unterhautfettes und eine

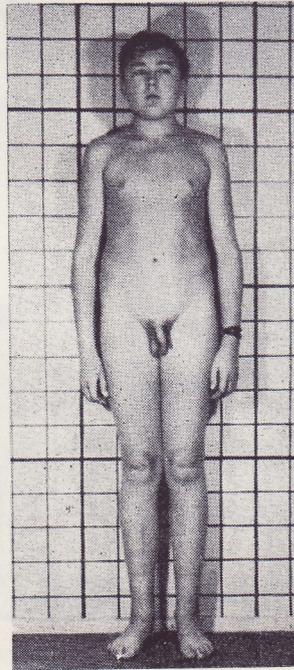


FOTO 3

Knabe mit Gonadotrophin — Insuffizienz

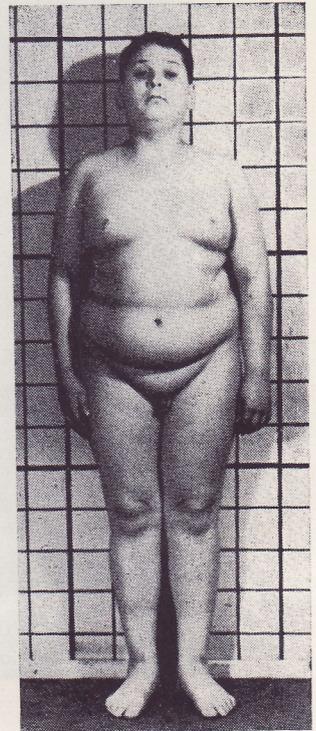


FOTO 4

Benigne adiposogenitale Dystrophie

leichte Verspätung der geschlechtlichen Entwicklung. Dieser Typus kommt hauptsächlich bei Knaben vor, die Pubertät ist bei ihnen mässig verspätet oder normal. Diese Kinder — wie die Obesiten überhaupt — sind höhenmässig im Durchschnitt über der Norm.

Von der Gesamtanzahl der 180 Knaben mit mittlerer oder schwerer Obesität, die in unserer Abteilung untersucht wurden, kam diese Form der Obesität bei 1/6 vor. Ein bestimmter Teil bleibt nach dem Erreichen der Geschlechtsreife obes mit der Fettausbreitung des Fröhlichschen Typus. Manchmal verschwand die feminine Ausbreitung und die Knaben blieben mässig obes mit einem Ringertypus. Einige der Knaben gingen nach der Pubertät in einen athletischen Typus über.

Gigantismus entsteht infolge der Überproduktion des Wachstumshormones im Zeitabschnitt des Wachstums auf der Grundlage eines Adenoms oder einer Hyperplasie des Hypophysenvorderlappens. Es kommt zu einem exzessiven Wachstum mit auffällig langen oberen und unteren Gliedmassen, grossen Händen und Füßen. Viele Kranke sind leicht hypogonadisch. Das Wachstum ist beschleunigt, aber auch verlängert. Diese Erkrankung ist selten,

häufiger bei Männern. Die Körperhöhe beträgt gewöhnlich über 190 cm.

Thyreopathien sind im Kindesalter relativ häufig, auch wenn die endemische Struma zurückging und der endemische Kretinismus praktisch verschwand. Die erwähnte Jodidprophylaxe genügt



FOTO 5
Eufunktionelle Struma

nicht immer zur Einschränkung des Entstehens der Struma bei Kindern. Die Frequenz der Eufunktionsstruma bei älteren als neunjährigen Kindern steigt nach unserem Material gegenüber jüngeren Altersgruppen rapid an. Bei beiden Geschlechtern ist das Strumavorkommen am häufigsten während des beschleunigten Wachstums um die Pubertät. Bei diesen Kindern verläuft die Pubertät rechtzeitig und ist physiologisch. Kinder mit Struma sind im Durchschnitt von grösserer Gestalt und weit häufiger handelt es sich um einen schlanken Typus.

Ein Kind mit nichtbehandelter oder ungenügend behandelter Hypothyreose ist von zwerghaftem Wuchs und hat eine Reihe von Wachstumsabweichungen. Die langen Knochen zeigen eine relativ geringe Breite. Die Ossifikation ist wesentlich verspätet. Hauptsächlich im Gesicht und den Nebenschlüsselhöhlen ist sie myxödematisch durchtränkt. Die mentale Entwicklung ist wesentlich retardiert. Die Nasenwurzel ist flach und breit durch die unterbrochene naso-orbitale Entwicklung, die Augen stehen zumeist weit voneinander. Die grosse Fontanelle schliesst sich erst einige Jahre später. Die Pubertät tritt verspätet ein. Manchmal überdauert die kindliche Körperform und Unausgereiftheit der genitalen Entwicklung.

Hypothyreose lässt sich durch Substitutionsbehandlung gut beeinflussen und in nichtkomplizierten Fällen handelt es sich dann um ganz normale Individuen.

Thyreotoxicosis (Basedowsches Syndrom). Wachstum und Entwicklung können entsprechend der Schwere der Krankheit und des Alters des Kindes beeinflusst werden. Die leichteste Form ist das vorübergehende Ansteigen der thyreoidalen Funktion in der Pubertät, das ohne Einfluss auf den Wuchs und die Pubertät ist. Bei vielen hyperthyreoiden Kindern ist mit dem Hypermetabolismus gleichzeitig eine Wachstumsbeschleunigung verbunden, was besonders bei Kindern mit dem Eintritt in die Präpubertät und Pubertät ersichtlich ist. Die Pubertät tritt manchmal rechtzeitig, manchmal vorzeitig ein.

Von den Nebennierenstörungen ist das angeborene adrenogenitale Syndrom (1 pro 5 000 in der Population) bei Hyperplasie der Nebennierenrinde das häufigste. Bei Knaben kommt es zur pubertas praecox, bei Mädchen zur pubertas praecox mit Genitalmalformation verschiedenen Grades. Der vorzeitige Verschluss der Epiphysenfugen hat einen zwerghaften Wuchs mit kurzen unteren Gliedmassen und auffällig entwickelter Muskulatur sowie Behaarung des virilen Typus bei beiden Geschlechtern zur Folge. Zumeist handelt es sich um Mädchen. Bei rechtzeitiger Behandlung kann eine normale Ent-

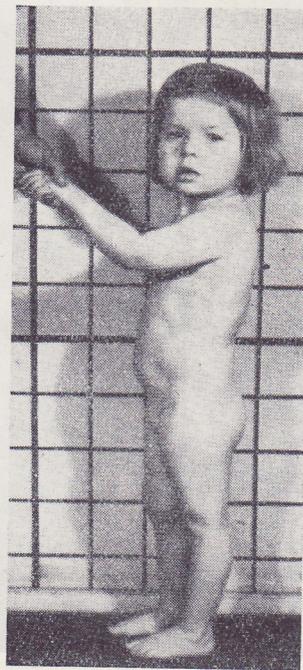


FOTO 6
3-Jähriges Mädchen, Hypothyreosis

wicklung erzielt werden, weshalb eine frühzeitige Diagnose wichtig ist. Die Fertilität bleibt erhalten, so dass die Veranlagung vererbt wird.

Mit Kryptorchismus werden nach amerikanischen Statistiken 10 % der Knaben geboren. Bis zu einem Jahre regelt sich diese durch das spontane Vortreten der Hoden und ein Teil der retinierten Hoden tritt noch bis zu 6 Jahren vor. Das Wachstum und die Pubertät der Knaben mit einseitigem Kryptorchismus ist normal. Bestehende testes haben ge-

wöhnlich einen grösseren Umfang. Bei Agenesie oder beiderseitiger Hypogenesie tritt gewöhnlich ein übermässiger Wuchs in die Höhe, später eine eunochoide Proportion ein.

Was die Funktionsstörungen und die auf Grund dieser Störungen entstandenen Syndrome — Hypo- und Hypergonadismus, Intersexualität, Pseudohermaphroditismus usw. — betrifft, eignen sich diese

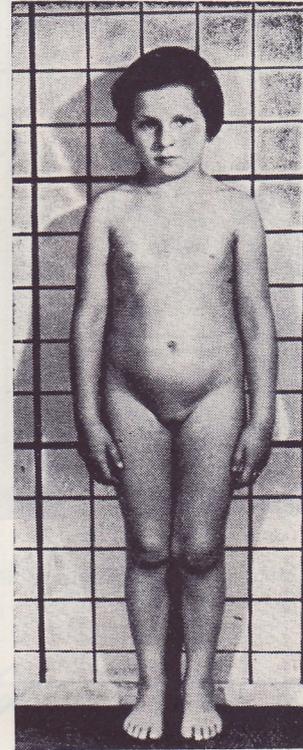
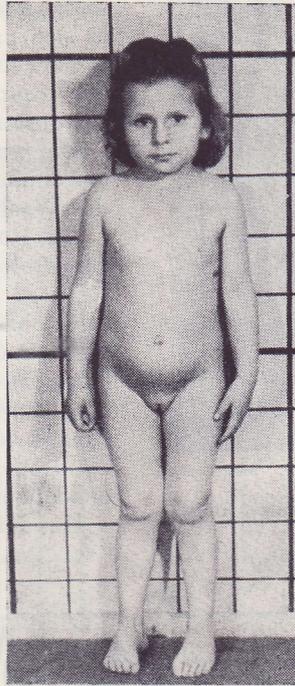
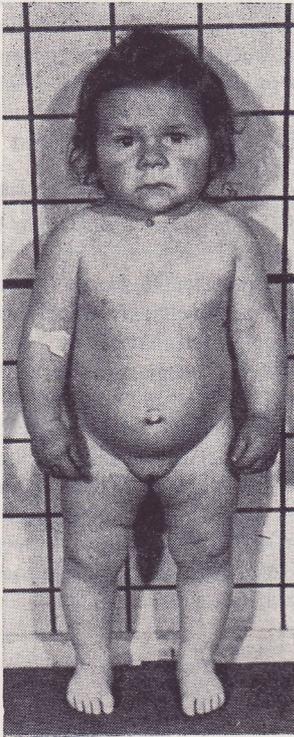


FOTO 7

Mädchen mit Hypothyreosis zu Beginn der Behandlung und Kontrollaufnahmen (3, 5, 7 Jahre)

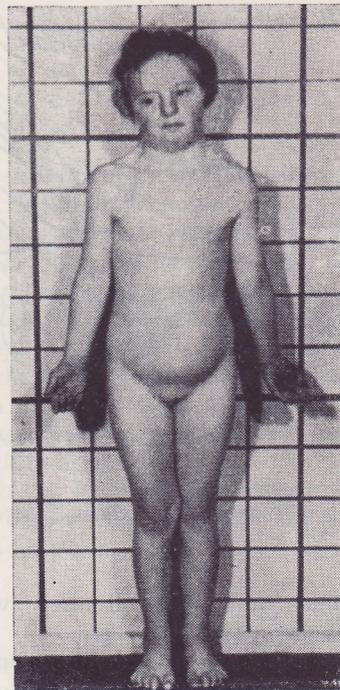
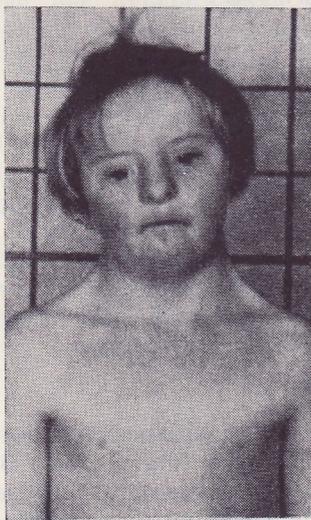


FOTO 8

Turnersches Syndrom Schereschewski

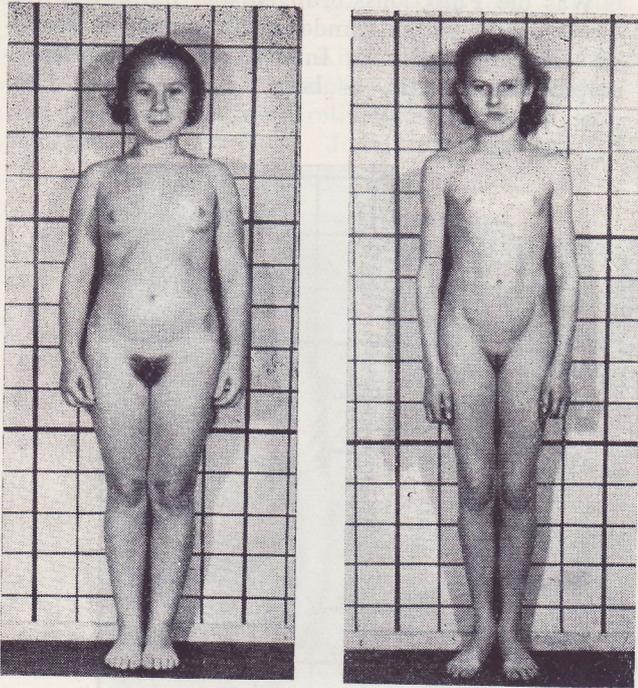


FOTO 9

Pubertas praecox — idiopathische Form (8 Jahre) links, rechts pubertas retardata (16 Jahre)

durch das Pterygium colli, besondere Formationen der Brust, der Cubiti valgi und andere Anomalien auf. Manchmal kommt es bei ihnen zur Pubertät, manchmal bleibt es bei dem Sexualinfantilismus.

Abweichungen im Eintritt und im Verlauf der Pubertät sind in der Kindheit sehr häufig. Pubertas praecox wird nur selten durch Prozesse in der hypothalamo-hypophysären Gegend, der befallenen Gonaden oder artefiziell hervorgerufen. Meistens handelt es sich um eine idiopathisch-isosexuelle Form. Diese Kinder sind später wegen des vorzeitigen Verschlusses der Epiphysarfugen durch die kürzeren unteren Gliedmassen in der Höhe retardiert.

Die pubertas retardata in einfacher Form gleicht gewöhnlich später während der verspäteten Pubertät das Wachstumsdefizit aus.

Das Downsche Syndrom wurde lange Zeit hindurch als Endokrinopathie angesehen, bevor bei diesen Kindern die Chromosomenaberration auf Autosomalchromosomen nachgewiesen wurde. Das Wachstum ist retardiert, pubertas eher vorzeitig, der Intelligenzdefekt immer. Bei der longitudinalen Beobachtung einer grösseren Serie dieser Kinder haben wir nachgewiesen, dass die Höhenkurve für dieses Syndrom typisch ist und sich cca -2 Sigma unter der Höhenkurve der normalen Kinder bewegt.

Uns interessierte auch, ob auch die Höhenkurven

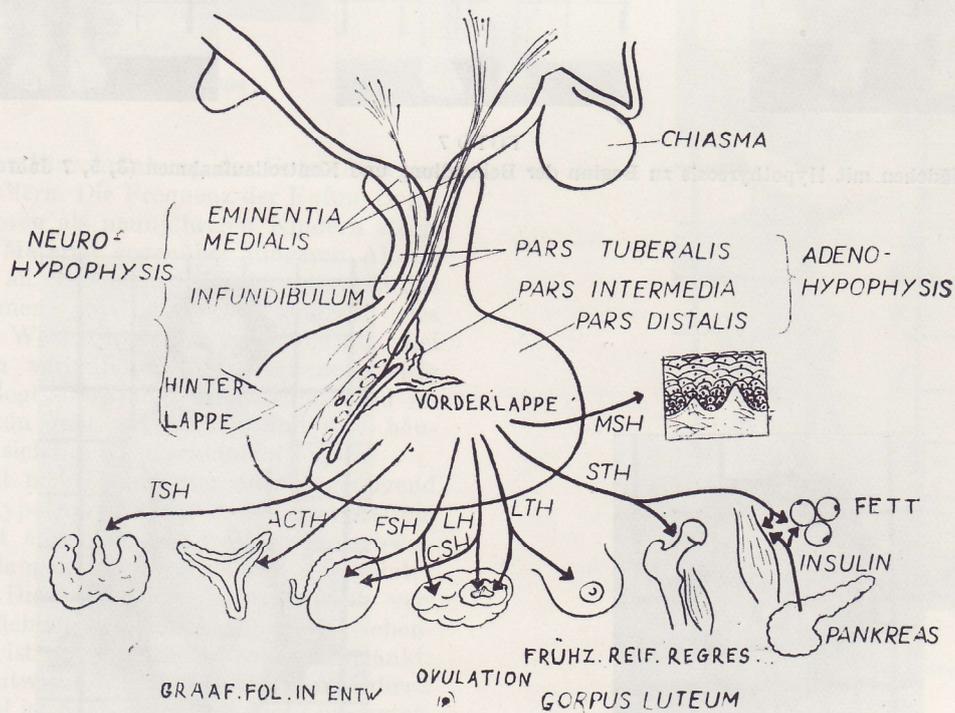


ABB. 1

Schematische Darstellung der Wirkung des vorderen Hypophysenlappens

ihrer Kompliziertheit und der Seltenheit wegen meist eher zu kasuistischen Mitteilungen.

Etwas häufiger sind Fälle des Primärhypogonadismus, das Schereschewski—Turnersche Syndrom. Es handelt sich um eine Störung des Sex-Chromatins. Ausser dem zwerghaften Wuchs fallen diese Kinder

einiger Endokrinopathien ihren spezifischen Charakter haben. Wir führen unsere Beobachtungen an und vergleichen diese auf dem folgenden Diagramm. (In diesem Diagramm verwendeten wir auch individuelle Höhenkurven von Mädchen mit Chondrodystrophie.)

Im Diagramm links vergleichen wir die individuelle Höhenkurve der Knaben mit hypophysärem Nanismus mit der Kurve der Normalen und mit der durchschnittlichen Höhenkurve der Knaben mit Downischem Syndrom.

Rechts befinden sich die individuellen Höhenkurven der Mädchen mit Schereschewski—Turnerschem Syndrom im Vergleich mit dem Standard, mit der Höhenkurve der Mädchen mit Downischem Syndrom und Chondrodystrophien.

Bei zwerghaftem oder übermäßigem Höhenwachstum bei schwerer Obesität, bei vorzeitigem oder verspätetem Eintritt der Pubertät lässt sich eine endokrine Grundlage nur selten nachweisen.

Die Autorin führt an, dass bei einer Serie von 314 Kindern mit Höhenretardation nur bei 11 % ein durch Endokrinopathie bedingtes Höhendefizit verzeichnet wurde.

Unter 180 mittleren und schwer Obesen führt sie bei Knaben das Vorkommen einer adiposo-genitalen

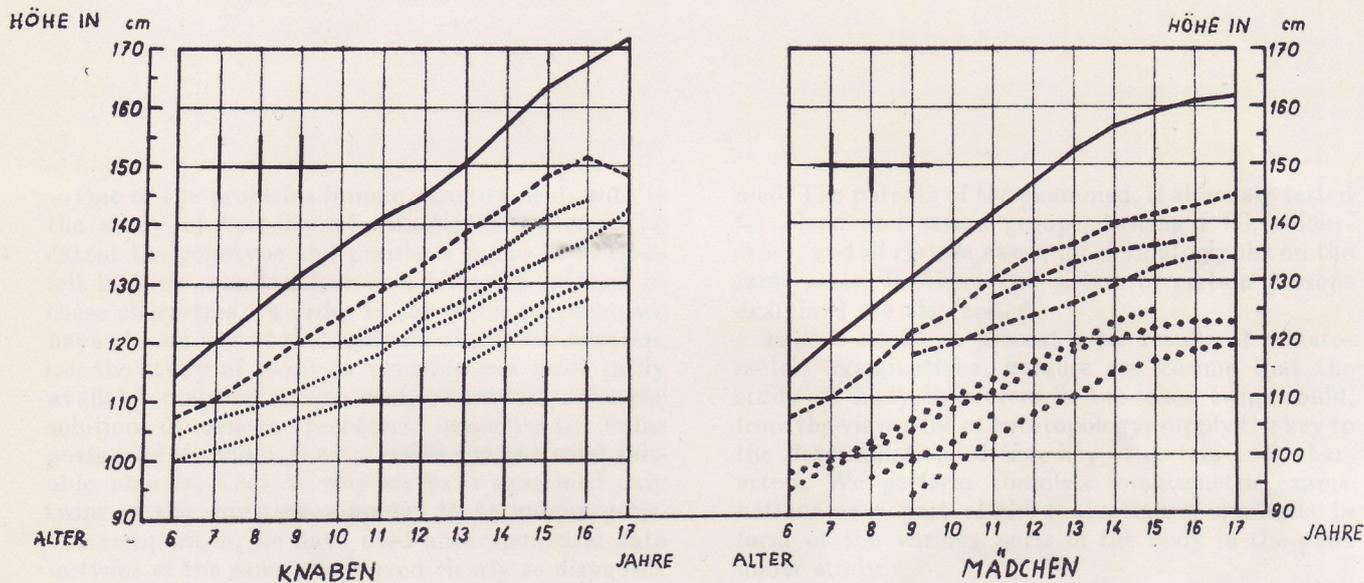


ABB. 2

Vergleich der individuellen Körperhöhenkurven einiger Endokrinopathien mit der Höhenkurve normaler Kinder und der durchschnittlichen Kurve der Kinder mit Downischem Syndrom. Durchschnittliche Körperhöhe der normalen Population, der Kinder mit Downischem Syndrom und einige individuellen Höhenkurven: Knaben mit Hypopituitarismus, Mädchen mit pterygischem Syndrom und Chondrodystrophie.

Die normale Population —————
 Kinder mit Downischem Syndrom - - - - -
 Knaben mit Hypopituitarismus
 Mädchen mit pterygischem Syndrom . - . - .
 Mädchen mit Chondrodystrophie + + + + +

Die Höhenkurven der hypopituitären Knaben verspäten sich mehr als die Höhenkurven der mit Downischem Syndrom. Dieser Unterschied wird sich jedoch allmählich verringern, weil das Wachstum in die Höhe bei den hypopituitären Knaben fortschreitet, während es bei den Knaben mit Downischem Syndrom im Hinblick auf die vorzeitige Pubertät vorzeitig aufhört.

Die Höhe der Mädchen mit Schereschewski—Turnerschem Syndrom ist verspäteter als bei den Mädchen mit Downischem Syndrom. Die Chondrodystrophischen waren höhenmässig am meisten verspätet.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Endokrinopathie bei Kindern kommt nach dem Verschwinden der endemischen Struma und des endemischen Kretinismus durch wirksame präventive Eingriffe zumeist nur sporadisch vor.

benignen Dystrophie in 1/6 der Fälle an, bei Mädchen ist das Vorkommen selten.

Weiters gibt die Autorin eine Charakteristik des abweichenden Wachstums und der Pubertät bei Kindern mit endokrinen Störungen.

Bei dem Vergleich der Höhenkurven der Kinder mit Retardationshöhen verschiedener Ätiologie (ob nun schon endokriner oder anderer) scheint es bei einigen der Syndrome, dass die Wachstumsdynamik für ihre Erkrankung oder die fehlerhafte Anlage charakteristisch ist.

Auch der Eintritt und Verlauf der Pubertät oder deren Fehlen ist manchmal für einen bestimmten Zustand typisch.

Dr. Milada Horáčková,
 Lehrstuhl für Pädiatrie der Fakultät für
 Allgemeine Medizin der Karls-Universität
 in Prag 2, Karlovo nám.