

Endokrinologie

Wachstum und Kleinwuchs-Syndrome

Hat man Kinder, die zu klein sind, also unter der 3. Perzentile auf einer Normwachstumskurve bleiben (unter der 3. Perzentile, 2 Standardabweichungen unter dem Schnitt liegen nur 3% der Kinder), muss man vor allem einmal eine Familienanamnese stellen, bevor man sagt, es wäre kleinwüchsig. Die Zielgröße z.B. errechnet sich auch der Größe der Mutter plus der Größe des Vaters geteilt durch zwei, und dazu +6,5cm bei Jungen, -6,5cm bei Mädchen. Liegt die Zielgröße unter der Durchschnittgröße einer erwachsenen Person des entsprechenden Geschlechts, kann man die Erwartungen schon etwas nach unten korrigieren. Außerdem kann eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung vorliegen, d.h. das Kind bleibt bis zur Pubertät sehr klein, hat dann aber einen starken Wachstumsschub und liegt wieder im Normalbereich. Solche Entwicklungsverzögerungen sind erblich, wenn so etwas also bei Mutter oder Vater bekannt ist, kann man auch beruhigt sein, so lange das Kind nicht erheblich unter der 3. Perzentile liegt.

Bei der körperlichen Untersuchung achtet man auf:

- Bauch: Ist er aufgetrieben (Stoffwechselstörungen), muskulös oder eher schlaff-fettig (Wachstumshormonmangel)
- Oberarme oder anderes Gewebe tasten; bei Wachstumshormonmangel sehr weich (Babyspeck...)
- Bei Jungs auf die Hoden achten, sind sie normal groß und am richtigen Platz?
- Ebenfalls auf die Penisgröße schauen, ein zu kleiner Penis tritt auch oft bei Wachstumshormonmangel auf.

Man misst als halbwegs zuverlässige Parameter IGF-1 und IGF-BP3 (insulin-like growth factor), die auf Anregung des GH (growth hormone) in der Leber produziert werden. Das GH wiederum wird in der Adenohypophyse auf Anregung des Hypothalamus hergestellt.

Außerdem kann man die AP (alkalische Phosphatase) messen, die beim Erwachsenen <80 liegen sollte, beim Kind aber noch bei etwa 160-250, da die Knochen noch nicht ausgereift sind und AP außer in der Leber auch im Knochen produziert wird.

Man kann das GH auf Station über einen gewissen Zeitraum bestimmen, etwa eine Nacht lang, da eine punktuelle Bestimmung wenig bringt, GH wird pulsatil ausgeschüttet, so dass man gerade an einem Peak oder in einem Tal messen kann und sehr unterschiedliche Werte erhält.

Was man dann machen kann: Das Kind sollte nicht ständig etwas essen, sondern nur drei Mahlzeiten am Tag mit evtl einer Zwischenmahlzeit, da GH verstärkt ausgeschüttet wird, wenn man Hunger hat. Man kann jeden Abend Arginin mit einem kleinen Stick spritzen; Arginin zieht einen GH-Peak nach sich, da es das Somatostatin hemmt, das die GH-Ausschüttung hemmt (außerdem wirkt Arginin noch über ein paar andere Mechanismen, es regt z.B. Somatoliberein an).

In schweren Fällen, oder wenn das alles nicht hilft, kann man auch direkt Wachstumshormon spritzen.

Als Nebenwirkung tritt auf, dass GH den ganzen Organismus etwas in Richtung Diabetes Typ II schiebt, so dass eine versteckte Diabetes zum Ausbruch kommen kann. Außerdem kann das Wachstumshormon die Schilddrüse überfordern, die auf einmal mit dem schnellen Wachstum nicht mehr nachkommt, so dass man manchmal auch Thyroxin spritzen muss.

Hervorgerufen kann ein Wachstumshormonmangel durch ein Granulopharyngeom, also einen Tumor der Adenohypophyse. Diesen Tumor erkennt man oft an kleinen Kalkeinlagerungen oder einer Doppelkonturierung der Sella turcica im Röntgenbild, die Kinder werden dann natürlich zum Neurochirurgen geschickt.

Schwerpunkte der pädiatrischen Endokrinologie in Tübingen

- Wachstumsstörungen (Klein- und Großwuchs)

- Wachstum bei

- **Ullrich-Turner-Syndrom** (X0, manchmal „Faltenhals“, tiefer Haaransatz am Hals, kurze, stark gebogene Nägel, Hufeisennieren, häufig Mittelohrentzündungen, Herzfehler, häufig früh erhöhte LH- und FSH-Spiegel, Hypogonadotropie, „gotischer“ Gaumen mit Spitzbogenform, normal wäre ein „romaischer“, runder Gaumen, Schilddrüsenprobleme) Es muss kein X0 vorliegen, es kann auch durch Deletionen auf einem X-Chromosom verursacht sein.
- **Silver-Russell-Syndrom** (Kleinwuchs, dreieckiger Kopf wegen kleinem Unterkiefer, sehr dünn, helle Stimme)
- **Prader-Willi-Syndrom** (können nicht aufhören zu essen, werden sehr dick, Minderwuchs. Anfangs Hypotonie, schwierig zu ernähren im 1. LJ, Hypogonadismus, mentale Entwicklungsretardierung, mandelförmige Augen, kleiner Mund mit schmaler Oberlippe und herunterhängenden Mundwinkeln)
- **Noonan-Syndrom** (XY, aber sonst wie Turner-Syndrom komischerweise)

- Intrauterine Wachstumsverzögerung
- Pubertätsstörungen (zu frühe / zu späte Pubertät)
- Nebennierenerkrankungen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Hormonelle Erkrankungen des Neugeborenen
- Folgeerkrankungen nach Tumortherapie
- Entwicklung einer Zuckerkrankheit

Säuglinge können auch durch die Hormone, die sie noch im Mutterleib abgekriegt haben und während des Stillens weiterhin eine Weile kriegen, Brüste entwickeln und Mädchen sogar Abbruchblutungen haben nach der Geburt, das hört aber nach 3 Monaten spätestens auf.

Kleinwuchs

- Primärer:
- Normvarianten (familiär / konstitutionell)
 - Skelettdysplasien (Zwergwuchs: der Kopf ist normal groß, die Gliedmaßen sehr klein; Hypochondroplasie: milder)
 - Knochenstoffwechselstörungen (z.B. keine Osteoblasten vorhanden)
 - SGA / IUGR = intrauterine Entwicklungsverzögerung (Infekt, C₂, Nikotin... C₂ = Alkohol, C₂H₅OH)
 - Chromosomen (Ullrich-Turner-Syndrom X0, Morbus Down Trisomie 21)
 - Syndrome (Silver-Russel, Prader-Willi, Noonan, ...)

- Sekundärer:
- Mangel- / Fehlernährung
 - Chronische Erkrankungen von Leber, Niere, Darm (Zöliakie), Herz, rheumatischer Formenkreis
 - Metabolisch (KH-, EW-, Fett-SW)
 - Hormone (GHD = growth hormone deficiency, Hypothyreose, Glukocorticoidexzeß)
 - Psychosozial (die Kinder erholen sich schon in wenigen Wochen auf Station und fangen an, richtig zu wachsen...)

Großwuchs

- Permanenter:
- Normvarianten (familiär)
 - Skelettdysplasien
 - Syndrome (Sotos, Weaver, Marfan, Kallmann)
 - die bösen Chromosomen sind schuld (47, XXY; 47, XYY)
 - Wachstumshormon-Überschuss

- Transitorischer:
- Hyperalimentation („Adiposogigantismus“)
 - die bösen Hormone sind schuld (Pubertas praecox, Hyperthyreose)
 - führnormale Pubertät

Pubertas praecox

Fallbeispiel: Nina D., 16 Monate alt.

- Vorstellung wegen Brustentwicklung und 2. Blutung
- unauffälliger SSV, Sectio in 41. SSW (Plazentalösung)
- GG 3250g, GL 53cm
- Brust seit der Geburt entwickelt

Untersuchungsbefund:

- guter AZ
- B4 PH1 (Brustentwicklung schon fortgeschritten, keine Schambehaarung)
- deutlich östrogenisierter Vaginaleingang

Im Labor erhöhte Estradiolwerte und ein paar andere. Diagnose: Pubertas praecox vera.

Veränderungen in der Pubertät

- Gonaden und sekundäre Geschlechtsmerkmale
- Wachstum (spurt), danach Wachstumsstopp
- Körperzusammensetzung
- Knochenreifung
- Psyche

Einteilung nach Tanner, „Tannerstadien“

Auf Grund der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

- B1: Keine Brust, präpuberal: Einzig die Brustwarze ist angehoben
- B2: Knospenbrust, man kann Brustdrüsengewebe tasten (fester als Fettgewebe)
- B3: Brust und Areole sind beide vergrößert
- B4: ...
- B5: Brustwachstum abgeschlossen

Dasselbe geht für PH1 bis PH5 (pubic hair) bei der Schambehaarung

Beim Mann G1 bis G5 für die Entwicklung von Penis, Hoden und Schambehaarung. Bei der Frau schaut man auf die Brust, beim Mann auf das Hodenvolumen.

Bei Mädchen beginnt zuerst der height spurt, kurz danach setzt die Brustentwicklung ein; etwas später die Schambehaarung. Relativ spät setzt die erste Regelblutung ein (10-16 Jahre), es braucht noch einige Zeit, bis sie wirklich regelmäßig ist.

Beim Jungen beginnt die Pubertät mit dem Hodenwachstum, dann beginnt meist die Schambehaarung zu wachsen, spät folgt der Wachstumsschub, etwa gleichzeitig setzt die Penisentwicklung ein.

Es gibt eine Gonadarche und eine Adrenarche, die beide in der Pubertät gleichzeitig ablaufen. Die Gonaden beginnen zum ersten Mal Geschlechtshormone (Östrogene bzw. Testosteron) auf Anregung aus dem Hypothalamus (GnRH pulsatil) und der Hypophyse (LH und FSH) zu produzieren, die Nebennieren fangen ebenfalls damit an.

GnRH-Neurone sitzen im Hypothalamus, wo sie verstreut, nicht als Kern organisiert, vorliegen. Jede einzelne Zelle setzt pulsatil GnRH frei, auch noch in der Petrischale.

Auf Grund der pulsatilen Freisetzung des Wachstumshormons misst man den insulin-like growth factor IGF-1 und IGFBP-3. Dazu misst man immer noch CRP als Entzündungsparameter, da etwa bei akutem Fieber die IGF-1- IGFBP-3-Werte zurückgehen.

FSH / LH

Ovarvolumen ↑	Hodenvolumen ↑
Östrogene ↑	Testosteron ↑
↓	↓
Brustdrüsen	Penis
Uterus	Skrotum
Vaginalschleimhaut	Haare/Talgdrüsen
Wachstum	Muskulatur
	Wachstum

Definition vorzeitiger Pubertätsentwicklung

Mädchen	Jungen
- Brustentwicklung (B2) vor 8. LJ	- Hodenvolumen >3ml vor 9. LJ
- Menarche vor dem 9. LJ	- Pubarche vor 9. LJ
- Pubarche vor dem 9. LJ	

Es gibt zwei Gründe, die zur Pubertas praecox führen können:

1. vorzeitige Aktivierung des GnRH-Pulsgenerators = echte oder zentrale Pubertas praecox
 - idiopathisch (sporadisch, familiär, 80% der PP-Fälle; zu wenig GABA-Produktion in der Region)
 - ZNS-Probleme (Tumore, Trauma, Neurofibromatose)
 - schwerer primärer Hypothyreodismus
2. GnRH-unabhängig = unvollständige oder periphere Pubertas praecox
 - gonadalen Ursprungs (McCune Albright-Syndrom, östrogenproduzierender Tumor)
 - adrenalen Ursprungs (CAH)
 - HCG- oder gonadotropinsekretierender Tumor

Die GnRH-Neurone werden normalerweise bis zur Pubertät von GABA-produzierenden Zellen außenrum aktiv gehemmt. Denkt man, dass eine Pubertas praecox vorliegt, macht man den GnRH-Test: Man injiziert etwas GnRH und schaut, wie die Hypophyse darauf reagiert. Bei einer Suppression oder keiner Zunahme von LH und FSH liegt eine periphere PP vor, bei einer pubertären Reaktion, wenn also daraufhin vermehrt LH und FSH ausgeschüttet wird, liegt eine zentrale PP vor.

Ursachen der Pubertas praecox

Bei Mädchen:

- 74% idiopathisch
- 25% ZNS-Läsionen
- 1% andere Ursachen

Bei Jungen:

- 28% idiopathisch
- 63% ZNS-Läsionen
- 9% andere Ursachen

Therapie

Behandlungsziele:

- Falls eine organische Ursache vorliegt (Hirntumor), diese beseitigen.
- Die weitere pubertäre Entwicklung stoppen oder rückgängig machen, um eine normale Endgröße zu erreichen.

Man gibt GnRH-Agonisten, bei denen eine Aminosäure ersetzt ist, so dass sie an die entsprechenden GnRH-Rezeptoren docken und dort auch ein Signal bewirken, den Rezeptor jedoch nicht mehr verlassen und damit blockieren. Die Adrenarche wird damit nicht beeinflusst, was aber auch egal ist, die Gonadarche wird damit teilweise rückgängig gemacht und gestoppt, so dass auch das Knochenalter nicht mehr fortschreitet.

Gynäkomastie

= Brustdrüsenvergrößerung beim männlichen Geschlecht. Ungefähr 60% (!... hab ich wohl nicht mitgekriegt) machen eine Phase in der Pubertät durch, in der die Brust wächst. Update: Jeder Dritte, wird im nächsten Curriculum gesagt. Was passiert? Das Testosteron kann über Aromatase mit 3 NADPH und 3 O₂ zu Östradiol umgewandelt werden. Diese Aromatase sitzt im Fettgewebe, deswegen haben dicke Jungs häufiger eine Brustentwicklung in der Pubertät. Der zweite Weg führt über die 5-Reduktase zu Dihydrotestosteron, das stärker als Testosteron führt. In einer gewissen Phase der Pubertät kann es zu einem Missverhältnis der Umwandlung kommen, so dass zeitweise mehr Östrogen als Testosteron vorhanden ist, was zur Gynäkomastie führt.

Therapie:

- abwarten (in über 80% der Fälle geht die Brust wieder nach 1-2 Jahren weg)
 - Operation (bei den restlichen 20%, wenn der Junge meint, dass der Nutzen die Risiken überwiegt)
- Medikamente wie Aromatasehemmer, Anti-Östrogene usw. wirken anscheinend nicht wirklich.

Fallbeispiele live aus der Sprechstunde

- Felix K., (familiärer Kleinwuchs, konstitutionale Entwicklungsverzögerung), 5,5 Jahre

- Alexandra E., 9,5 Jahre

Diagnose: Ehemaliges hypotrophes Neugeborenes der 38. SSW (GG 2460g)

- Zustand nach Volvulus

- Zustand nach nekrotisierender Enterocolitis

- Wachstumshormonmangel und Schilddrüsenhormonmangel.

Empfohlene Therapie:

- Norditropin-Simplex 0,8mg s.c. täglich

- L-Thyroxin Henning 75µg 1x1 Tablette täglich

Wenn minderwüchsige Kinder in die Klinik kommen, muss man das ganze Programm abspulen, um die Ursache halbwegs eingrenzen zu können:

- Größe bestimmen, Stärke des relativen Minderwuchses bestimmen

- Zielgröße mit der Größe der Eltern bestimmen (FKW)

- nach KEV fragen (ob die Eltern auch erst klein waren und dann einen Wachstumsschub hatten)

- Schweißtest wegen CF

- LH + FSH bestimmen

- IGF-1 und IGFBP-3 bestimmen

- CRP als Entzündungsparameter bestimmen, wenn zu hoch, später nochmal Blut abnehmen.

- Ernährungszustand bestimmen (fett = eher Prader-Willi, dürr = eher Silver-Russel usw.)

- nach Anzeichen für einen Shox-Gen-Defekt schauen (Hände können nicht seitlich gerade ausgestreckt werden, ...)

- tiefer Haaransatz, wachsen Haare nach oben? Kurze, stark gebogene Fingernägel? (UTS = Ullrich-Turner-Syndrom)

- Karyotyp bestimmen (Chromosomenbild); es gibt etwa 15 verschiedene Karyotypen allein für UTS

- unterschiedlich lange Extremitäten, andere Assymetrien? (Silver-Russel)

- Spitzbogengaumen? Faltenhals? (UTS)

Wenn denn ein UTS festgestellt wird, macht man erstmal ein Thorax- und Abdomen-Sono, um Fehlbildungen festzustellen, man klärt natürlich die Eltern auf, vor allem sagt man ihnen, dass UTS oft nicht so schlimm wie im Buch ist. Man muss mit ihnen besprechen, ob man Wachstumshormon gibt oder nicht (kommt oft auf den Gegenwert eines Eigenheims hinaus...).

Intersexuelles Genitale

Wird ein Kind mit primären Geschlechtsmerkmalen eines Mädchens sowie eines Jungens geboren, hat man ein Problem; zuerst einmal: Was sagt man den Eltern? Zweitens: Welches Geschlecht wird dem Kind praktisch „zuerkannt“...

Bekommt man als Kinderarzt einen Hermaphroditen in die Sprechstunde, untersucht man zuerst einmal die Genitalregion. Wenn nur eine Öffnung vorliegt, die unterhalb des rudimentären Penis mündet, spricht man von einer Hypospadias perinealis. Manchmal endet die Harnröhre auch unterhalb der Glans an der Corona (Hypospadias coronaria). Wenn die Harnröhre auf der Oberseite des Penis endet, spricht man von einer Epispadias.

Dazu gibt es eine Einteilung nach Prader, wobei eine Hypospadias perinealis Prader IV entspricht. Prader I ist am ähnlichsten dem normalen weiblichen Genitale, Prader V dem männlichen.

Der rudimentäre Penis an Stelle der Klitoris wird als Klitorishypertrophie bezeichnet; die gemeinsame Einmündung von Harnröhre und Scheide wird als Sinus urogenitalis bezeichnet.

Außerdem kann man noch feststellen, ob die Labia majores hodenähnlich ausgebildet sind.

Nachdem man das äußere Genitale mit der körperlichen Untersuchung bestimmt hat, kommt das innere Genitale an die Reihe:

Es kommen die technischen Untersuchungen, allen voran die Sonographie, die nicht schadet, nicht wehtut, billig ist und schnelle Ergebnisse liefert. Zuerst stellt man fest, ob das Kind Eierstöcke hat und ob Hoden vorhanden sind, in den „Schamlippen“ oder vielleicht noch im Leistenkanal. Dann stellt man fest, ob Uterus und Vagina vorhanden sind, und ob eine Prostata feststellbar ist.

In unserem Fallbeispiel sind zwei Hoden vorhanden, einer davon noch im Leistenkanal, eine Hypospadias perinealis, kein Uterus und keine Vagina, dafür eine Prostata. Das Kind sollte also eigentlich männlich sein, obwohl die äußere Erscheinung des Genitale eher weiblich ist.

Dann folgt eine Blutentnahme, womit das Testosteron bestimmt wird, in unserem Fall 120ng/dl, was im Normbereich liegt. Man bestimmt die Chromosomenzahl (hier 46) und den Genotyp (hier XY).

An Genotypen gibt es wilde Mischungen die Sexchromosomen betreffend.

- XXY: Klinefelter-Syndrom: 1:1000, Gonadendysgenese, Hochwuchs, (wegen) Pubertas tarda, normaler Rumpf, aber sehr lange Arme und Beine. Effekt des fehlenden Östradiols auf die Knochenentwicklung (Östradiol wird aus Testosteron durch Aromatase produziert), kleiner Penis/Testes, Infertilität, IQ 85-90. Manchmal Gynäkomastie.
- XYY: 1:1000, ganz normale Männer, die allerdings mindestens 30cm größer werden, als sie eigentlich werden sollten. Viele davon werden wohl Basketballer...
- XXYY, XYYY: Männer mit Kleinwuchs und leichter Retardierung.
- XXX: „Superfemale“, Großwuchs, 1:1000
- XXXX, XXXXX: Kleinwuchs, leichte Retardierung
- X0: Ullrich-Turner-Syndrom: Gonadendysgenese, Flügelfell, Kleinwuchs, ... (s.o.)

Man sollte eigentlich denken, Frauen mit X0 haben keine Probleme, da ja sowieso immer eins der normalerweise zwei X-Chromosomen desaktiviert wird. Der Witz ist aber, 10 Gene auf dem inaktivierten X-Chromosom sind noch aktiv, die entsprechend auch auf dem Y-Chromosom existieren. Diese 10 zusätzlichen Gene fehlen X0-Frauen, was zum Phänotyp führt.

Die erste Definition der Geschlechtsdifferenzierung war, dass alles, was ein Y-Chromosom hat, ein Mann ist, und alles ohne eine Frau.

Allerdings gibt es auch eindeutige Männer mit XX und Frauen mit XY, so dass man doch noch ein bisschen weiterforschen musste... Man fand dann eine „sex determining region on the Y-chromosome“ (SRY). Leute mit 46XY - SRY werden also weiblich, haben aber auch eine Gonadendysgenese. 46XX + SRY werden Männer, sind aber auch infertil.

In der 4.-5. SSW wird bestimmt, ob sich ein Ovar oder Testes herausbilden. Bildet sich ein Hoden, sollten die Leydig-Zellen dann Testosteron produzieren, während die Sertoli-Zellen Anti-Müller-Hormon (AMH) bilden, das zur Zurückbildung des Müller'schen Ganges führt. HCG (humanes Chorion-Gonadotropin) und LH wird positiv auf die Hormonbildung des Hodens ein.

Aus dem gebildeten Testosteron muss allerdings noch mit der 5 α -Reduktase Dihydrotestosteron gebildet werden, die 10fach potentere Version. Ohne DHT bildet sich kein äußeres Genitale, keine sekundären Geschlechtsmerkmale, der Phänotyp ist weiblich bei Leuten mit 5 α -Reduktase-Mangel. (Middlesex von Jeffrey Eugenides)

Der Ovar dagegen produziert überhaupt keine Hormone anfangs, wodurch sich die primären weiblichen Geschlechtsmerkmale wie Ovarien entwickeln. Eierstöcke, Uterus und Vagina entstehen also nicht, weil irgendetwas dafür sorgt, dass sie entstehen, sondern weil nichts dafür sorgt, dass sie nicht entstehen. Sozusagen.

McCune-Albright-Syndrom

Eine Mosaik-Mutation des LH-Rezeptors, die bewirkt, dass er auch ohne andockendes Hormon aktiviert wird und GTP spaltet, verursacht dieses Syndrom. Es tritt nur bei Mädchen auf; diese produzieren dadurch schon sehr früh Östrogen und geraten zu früh in die Pubertät.

McCune-Albright-Syndrom wird es bei dem Trias erhöhte Östrogenproduktion, Café au lait-Flecken und Knochenveränderungen genannt... die mutierten Zellen sind mosaikförmig im Körper verteilt und bewirken in der Haut die hellbraunen Hyperpigmentationen, im Knochen eine polyzystische fibröse Dysplasie (macht Schmerzen, labiler Knochen) und in den Ovarien die besagte Östrogenproduktion. Sind zufällig keine mutierten Mosaikzellen in östrogenproduzierenden Geweben, kann man nicht von diesem Syndrom sprechen, dazu gehören immer alle drei Symptome.

Verzögerte Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda)

Jungen: Keine Pubertätszeichen mit 14 Jahren.

Mädchen: Keine Pubertätszeichen mit 13 Jahren.

Vorsichtig sein muss man bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung. Ob eine solche vorliegt, kann man an verschiedenen Sachen erkennen, z.B. langsames Wachstum bisher und vor allem Knochenalterbestimmung.

Bei der Pubertas tarda gibts zwei Möglichkeiten: Hypogonadotroper Hypogonadismus oder hypergonadotroper Hypogonadismus.

Bei Ersterem liegt an der Hypophyse oder dem Hypothalamus, die Gonaden sind zwar da, sie kriegen aber kein Signal von oben. Bei Zweiterem hat man einen hohen FSH- und LH-Spiegel, aber kein Östrogen... das Problem dabei sind die Gonaden.

Hypergonadotroper Hypogonadismus:

- LH und FSH erhöht bei Knochenalter > 12,5 Jahre
- chromosomal: Klinefelter (47, XXY) oder Turner (45, X0)
- vanishing testes syndrome (die Hoden waren zwar da, aber es gab einen Vorfall wie etwa Hodentorsion)
- Chemotherapie, Bestrahlung
- Infektion: Mumps

Die Pubertät bei Klinefelter beginnt normal, da der Testosteronspiegel allerdings nur die Hälfte der normalen Höhe erreicht, geht sie nicht richtig weiter.

Das SHOX-Gen ist beim Turner-Syndrom nur 1x vorhanden, normalerweise 2x (2x auf X oder 1x auf X und 1x auf Y), bei Klinefelter 3x; soweit man weiß, bedingt dieses Gen den Großteil der Symptome.

Unbehandelt beginnt bei manchen Turner-Patientinnen die Pubertät normal, auch wenn sie nicht vollständig abläuft, denen gibt man dann unterstützend etwas Östrogen, bei manchen dagegen setzt die Pubertät überhaupt nicht ein. Dennoch verknöchern die Epiphysenfugen mit der Zeit (da eine kleine Restöstrogenisierung vorhanden ist) und die Patientinnen werden unbehandelt etwa 20cm kleiner als normale Frauen (Schuld ist das eine fehlende Shox-Gen). Bei solchen Leuten gibt man dann, wenn die Pubertät nicht einsetzen will, am Ende der normalen Zeitspanne für die Pubertät Östrogene, um sie einzuleiten.

Hypogonadotroper Hypogonadismus:

- isolierter Gonadotropinmangel
 - Mutationen im GnRH-Rezeptor, LH- oder FSH-Rezeptor
 - Kallmann-Syndrom; diese Leute können kaum riechen
- Hypopituitarismus... zu kleine bis überhaupt keine Hypophyse vorhanden.

Wenn keine Hypophyse vorhanden ist, bemerkt man das normalerweise direkt nach der Geburt, da sie keine eigenen Hypophysenhormone (weder Neuro- noch Adenohypophyse) produzieren können. Sie können und müssen komplett substituiert werden und leben dann durchaus normal, auch die Lebenserwartung ist normal.

Sexualdifferenzierung

Nochmal kurz und komplett:

Bei XY-Anlage entwickeln sich Testes, deren Leydig-Zellen Testosteron produzieren und deren Sertoli-Zellen Anti-Müller-Hormon bilden. Das Testosteron fördert aktiv die Entwicklung der Wolffschen Gänge, während das Anti-Müller-Hormon die Müllerschen Gänge zur Regression bewegt. Aus den Wolffschen Gängen bildet sich dann Nebenhoden, Samenleiter, Samenblase und Prostata; das äußere Genitale differenziert sich unter dem Einfluss von Testosteron und 5α -Dihydrotestosteron zu Glans, Penis und Skrotum. Die Fusion der Anlagen, die ansonsten zu den Labia minora werden, zum Penis ist nach etwa 12 Wochen komplett.

Bei XX-Anlage entwickeln sich Ovarien, die erstmal gar nix machen. Wenn keine Gonadenhormone vorhanden sind, entwickeln sich die Müllerschen Gänge zu Tuben, Uterus und oberem Teil der Vagina, während die Wolffschen Gänge in die Regression verfallen und sich fast komplett zurückbilden. Außerdem bildet sich aus dem undifferenzierten äußeren Genitale unter Abwesenheit von Gonadenhormonen die weibliche Form mit Klitoris, Labia majora und Labia minora heraus.

Störungen können etwa bei einem 5α -Reduktasemangel auftreten, eine autosomal rezessive Erbkrankheit. Dass sich zwei Eltern treffen, die beide zufällig eine so seltene Mutation haben, ist etwa so wahrscheinlich wie ein 6er im Lotto, deshalb fragt man die Eltern erstmal, ob sie irgendwie verwandt sind. In einem solchen Fall wird fast kein Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt. Dadurch kann sich das äußere Genitale nicht normal entwickeln.

Ein schwerwiegenderes Problem tritt bei Testosteronresistenz auf (auch testikuläre Feminisierung genannt), wenn die Zellen also nicht richtig auf das vorhandene Testosteron reagieren. Diese Babys kommen als äußerlich völlig normale Mädchen auf die Welt, obwohl sie 46, XY haben. Es sind Hoden vorhanden, die auch normal Testosteron und Anti-Müller-Hormon produzieren, so dass sich kein weibliches inneres Genitale herausbilden kann, da die Müllerschen Gänge in die Regression fallen.

Da die Zellen der Wolffschen Gänge aber nicht auf das Testosteron ansprechen, verfallen auch sie in die Regression. Diese Frauen haben also ein völlig normales weibliches äußeres Genitale, allerdings keine inneren Geschlechtsorgane, und deshalb auch eine verkürzte Vagina.

Da aus dem reichlich produzierten Testosteron durch Aromatase Östradiol entsteht, haben diese Frauen auch eine normale Pubertät mit normaler Brustentwicklung, obwohl sie natürlich eine primäre Amenorrhoe haben und unfruchtbar sind. Sie haben auch keine Sekundärbehaarung, keine Achsel- und Pubesbehaarung, da diese auch durch Testosteronrezeptoren vermittelt wird. Die Vorstufen der Androgene bei der Frau kommen zwar aus der NNR, werden aber in den Ovarien in Testosteron umgewandelt.

Partielle Formen der testikulären Feminisierung gibt es natürlich auch, dann entwickelt sich ein normales inneres Genitale mit Samenstrang usw., aber das Testosteronsignal reicht nicht aus, um ein normales männliches äußeres Genitale herauszubilden, wobei es wieder verschiedene Zwischenstufen gibt, die mehr nach weiblich oder mehr nach männlich aussehen.

Damit kommen wir wieder zum ersten Fallbeispiel zurück... in diesem Fall verschreibt man DHT-Gel, das 2x täglich auf den zu kleinen Penis aufgetragen wird. Das Zeug ist durchaus effektiv, und man kann aus einem 1cm-Penis einen 4cm-Penis machen... Die Eltern müssen aber auf jeden Fall Handschuhe tragen, damit die Mutter kein DHT abkriegt.

Operiert wird dann mit etwa 12 Monaten, um das äußere Genitale „normal“ zu gestalten, z.B. die zwei getrennten Hodensäcke zusammenzunähen. Bei Hypospadie wird aus einem Lappen Mundschleimhaut eine Urethra bis zur Spitze des (zum Glück hier kurzen) Penis geformt. Das Problem an der Sache ist, dass häufig Strikturen auftreten, so dass der Urin auf einmal wieder unter der Glans rauskommt... manche müssen sechs Mal und häufiger operiert werden.