

Diplomarbeit

**Retrospektive Evaluierung der Zuweisungsdiagnose
„Kleinwuchs“ an der Ambulanz für Endokrinologie und
Diabetologie der Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde Graz**

eingereicht von

Magdalena Beck

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von PD Dr. Maria Fritsch

und Ass. Prof. PD Dr. Elke Fröhlich-Reiterer

Graz, 21. Mai 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 21. Mai 2026

Magdalena Beck eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich allen voran herzlich bei meinen beiden Betreuerinnen, PD Dr. Maria Fritsch und Ass. Prof. PD Dr. Elke Fröhlich-Reiterer bedanken. Vielen Dank für die Bereitstellung des spannenden Themas, die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Arbeit! Das Thema hat mich von Anfang an interessiert und mein Interesse ist mit der Zeit nur noch gewachsen. Auch für die Bereitstellung des Ambulanz-Zimmers für die Datenerhebung möchte ich mich bedanken.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Mama. Seit dem ersten Tag meines Studiums hat sie mit mir mitgefiebert und war stets an meiner Seite oder einen Anruf entfernt. Ich kann mich noch gut an die Zeit im ersten Wintersemester erinnern, in der sie mich beim Lernen für das Knochenkolloquium unterstützt hat. Ohne ihre Unterstützung wäre mein Studium nur halb so erfolgreich verlaufen. Auch meinem Bruder möchte ich danken. Sein Informatik-Hintergrund hat einen wertvollen Beitrag zur Datenanalyse und damit zum Gelingen dieser Arbeit geleistet.

Nicht vergessen möchte ich auf meine Freunde und Studienkollegen, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Der gegenseitige Austausch, das gemeinsame Lernen und Erleben machte diese Studienzeit besonders schön und ich werde immer gerne an diese Zeit zurückdenken.

Zusammenfassung

Einleitung:

Kleinwuchs zählt zu den häufigsten Vorstellungsgründen in der pädiatrisch-Endokrinologischen Ambulanz. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Unterscheidung zwischen pathologischen Ursachen und Normvarianten des Wachstums. Ziel dieser Arbeit ist es, die Ursachen für Kleinwuchs im Jahr 2022 – 2023 an der pädiatrischen endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zu erheben. Anhand verschiedener erhobener Parameter erfolgte eine statistische Aufarbeitung des Patientenkollektivs sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen.

Methoden:

Die Datenquelle wurde vom Institut für medizinische Informatik und Biostatistik bereitgestellt. Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission erfolgte die Datenerhebung über *openMedocs*. Die erhobenen Parameter beinhalteten unter anderem die Körpergröße, Alter, Knochenalter, Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, etc. Die Daten von insgesamt 271 Patient*innen mit Kleinwuchs wurden mithilfe Excel, SPSS und Python aufbereitet und analysiert. Zur deskriptiven Auswertung kamen statistische Methoden wie Boxplots, Tabellen und Diagramme zum Einsatz, um Verteilungen und Zusammenhänge der erhobenen Variablen darzustellen.

Ergebnisse:

Rund 70% der untersuchten Kinder waren männlich. Die Erstvorstellung erfolgte in 55% der Fälle im Alter von 4-6 und 10-14 Jahren. Bei 81% der Patient*innen lag eine Normvariante des Wachstums vor, wobei eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) mit 66% und familiärer Kleinwuchs mit 12,5% am häufigsten waren. In 19% der Fälle wurde hingegen eine pathologische Ursache identifiziert. Zu den gefundenen pathologischen Ursachen zählten Wachstumshormon-Mangel (HGH-Mangel) (9,2%), genetische Ursachen (8,5%) und Zöliakie (1,1%).

Diskussion:

Normvarianten des Wachstums stellten die häufigste Ursache für Kleinwuchs dar. Diese erforderten in der Regel keine Therapie, jedoch Kontrollen beim Kinderfacharzt.

Abstract

Introduction:

Short stature is among the most common reasons for presentation in pediatric endocrinology clinics. It is crucial to distinguish between pathological causes and normal variations of growth. The aim of this study is to identify the causes of short stature in patients presenting for the first time to the Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, between 2022 and 2023. Based on various collected parameters, a statistical analysis of the patient cohort and the underlying causes was performed.

Methods:

The data source was provided by the Institute for Medical Informatics and Biostatistics. Following approval by the local ethics committee, data collection was carried out via openMedocs. The collected parameters included height, age, bone age, birth weight, gestational age, among others. Data from a total of 271 patients with short stature were processed and analyzed using Excel, SPSS, and Python. Statistical methods such as boxplots, tables, and charts were used for descriptive analysis to represent distributions and correlations of the collected variables.

Results:

Approximately 70% of the evaluated children were male. Initial presentation occurred in 55% of cases at the ages of 4–6 years and 10–14 years. In 81% of patients, growth was classified as a normal variant, with constitutional delay of growth being the most common finding (66%), followed by familial short stature (12.5%). In the remaining 19% of cases, an underlying pathological cause was identified. These included growth hormone deficiency (9.2%), genetic causes (8.5%), and celiac disease (1.1%).

Discussion:

Normal variants of growth represented the most common cause of short stature and generally did not require treatment but needed regular check-ups.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung	1
1.1 Motivation und Zielsetzung der Studie	1
2 Theoretischer Hintergrund.....	2
2.1 Grundlagen des physiologischen Wachstums	2
2.1.1 Genetische Wachstumsfaktoren	2
2.1.2 Endokrine Steuerung des Wachstums.....	4
2.1.3 Einflussfaktoren und Messmethoden des Wachstums	6
2.1.4 Wachstumsphasen	10
2.1.4.1 Pränatale Phase: Embryonal- und Fetalperiode	10
2.1.4.2 Postnatale Phase: Säuglingsalter, Kindheit und Pubertät	12
2.1.5 Wachstumsfugen und Skelettreifung	17
2.2 Kleinwuchs.....	19
2.2.1 Definition und Klassifikation	19
2.2.2 Diagnostisches Vorgehen	22
2.2.3 Normvarianten	25
2.2.3.1 Idiopathischer Kleinwuchs	25
2.2.3.2 Familiärer Kleinwuchs	25
2.2.3.3 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.....	25
2.2.4 Pathologische Varianten	27
2.2.4.1 IUGR	27
2.2.4.2 HGH-Mangel.....	28
2.2.4.3 Hypothyreose.....	32
2.2.4.4 Allgemeinerkrankungen und onkologische Grunderkrankungen	33
2.2.4.5 Genetische Erkrankungen.....	34
2.2.4.6 Ullrich-Turner-Syndrom	34

2.2.4.7	Noonan Syndrom	35
2.2.5	Auswirkungen und Folgen	37
2.3	Einblick in aktuelle Studien	37
3	Hintergrund, Aufbau und Methodik	40
3.1	Datenquelle	40
3.2	Hauptzielgrößen	41
3.3	Nebenzielgrößen	41
3.4	Datenerhebung	41
3.5	Diagnosekriterien	42
3.6	Statistische Auswertung	44
4	Ergebnisse und deskriptive Statistik	45
4.1	Deskriptive Statistik	45
4.2	Häufigkeiten der Enddiagnosen	46
4.3	Vergleich der Altersgruppen	47
4.4	Häufigkeit der Genetischen Testung	50
4.5	Durchgeführte Therapie	51
4.6	Auswertung der Größen SDS-Daten	52
4.7	Knochenalter	55
4.8	Geburtsgewicht der Kleinwuchspatient*innen	57
5	Diskussion	59
5.1	Vergleichende Erläuterungen und Interpretation der Ergebnisse im Kontext zur Fachliteratur	59
5.2	Einschränkungen zu Inhalt und Methode	62
5.3	Anregungen für weiterführende Arbeiten	63
6	Conclusio	64
7	Literaturverzeichnis	65

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Adrenocorticotropic Hormone)
Anti-Tg	Antikörper gegen Thyreoglobulin
Anti-TPO	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
APGAR	Bewertungs-Score für den klinischen Zustand von Neugeborenen (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration)
Beta-HCG	Beta humanes Choriongonadotropin (Beta-Human Chorionic Gonadotropin)
BMI	Körpermassenindex (Body-Mass-Index)
BMP	Knochenmorphogenetisches Protein (Bone Morphogenetic Protein)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon (Follicle-Stimulating Hormone)
GHRH	Wachstumshormonfreisetzendes Hormon (Growth Hormone-Releasing Hormone)
GnRH	Gonadotropinfreisetzendes Hormon (Gonadotropin-Releasing Hormone)
GHG	Menschliches Wachstumshormon (Human Growth Hormone)
HH	Hedgehog (Signalmolekül-Familie, wichtig in der Embryonalentwicklung)
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 (Somatomedin C)
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung (Intrauterine Growth Restriction)
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KW	Kleinwuchs
LH	Luteinisierendes Hormon (Luteinizing Hormone)
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (Mean Corpuscular Hemoglobin)
MRT	Magnetresonanztomographie
NIPT	Nichtinvasiver Pränataltest

PAPP-A	Schwangerschaftsassozierte Plasmaprotein A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)
rhHGH	Rekombinantes Humanes Wachstumshormon (Recombinant Human Growth Hormone)
SDS	Standardabweichungs-Score (Standard Deviation Score)
SGA	Small for Gestational Age
SHOX	Short Stature Homeobox Gene
SIH	Somatotropin-Inhibiting Hormon
SSW	Schwangerschaftswoche
STH	Somatotropes Hormon (Synonym: Wachstumshormon)
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (Transforming Growth Factor)
TRH	Thyreoliberin (Thyreotropin-Releasing Hormone)
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon (Thyroid-Stimulating Hormone)
Wnt	Wingless (Signalweg in der Embryonalentwicklung)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Perzentilenkurve für die Länge/Größe von Mädchen zwischen 1 – 18 Jahre aus: Duale Reihe Pädiatrie von Meyer S.	7
Abbildung 2: Perzentilenkurve für den Kopfumfang aus: Duale Reihe Pädiatrie von Meyer S.	8
Abbildung 3: Perzentilenkurve für die Wachstumsgeschwindigkeit, links für Mädchen, rechts für Jungen aus Duale Reihe Pädiatrie von Meyer S.	9
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Pubertätsstadien bei Mädchen und Jungen,	14
Abbildung 5: Entwicklung der Schambehaarung (links, PH1 – PH6) und Entwicklung der Brust (B1 – B5, rechts), aus Checkliste Pädiatrie von Kerbl R., Kurz R. et al.	16
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Kleinwuchsabklärung, aus Pädiatrie Up2date von Nitsche E. M. (12).	22
Abbildung 7: Algorithmus für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Wachstumshormonmangel aus: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie von Hiort O., Danne T. et al.	31
Abbildung 8: typisches Erscheinungsbild beim Noonan Syndrom; Bild aus: Pädiatrie von Speer C., Gahr M.	36
Abbildung 9: Alter bei Erstvorstellung in Jahren	48
Abbildung 10: Alter in Jahren bei Erstvorstellung mit der Diagnose "KEV"	49
Abbildung 11: Alter in Jahren bei Erstvorstellung mit Diagnose "familiären Kleinwuchs"	49
Abbildung 12: Alter in Jahren bei Erstvorstellung mit Diagnose „HGH-Mangel“	50
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Längen SDS-Werte	52
Abbildung 14: Geschlechtsunterschiede der Längen SDS-Werte	53
Abbildung 15: Längen SDS-Werte gruppiert nach Diagnosen	54
Abbildung 16: Geburtsgewicht in Gramm aufgeteilt in Geschlecht	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wirkung der Hormone im Hypothalamus-Hypophysen-Kreislauf, erstellt mithilfe von: Physiologie, Silbernagl S.	5
Tabelle 2: Einfluss verschiedener Hormone auf Wachstum und Knochenreifung abgewandelt aus Kinder- und Jugendmedizin von Koletzko B.	6
Tabelle 3: Verhältnis von SDS und Perzentile aus: Pädiatrie up2date von Nitsche E. M. (12).	10
Tabelle 4: Definition der Pubertätsmerkmale (Pubarche) nach Tanner 1962, abgewandelt aus Pädiatrie Grundlagen und Praxis, Hoffmann G. F. et. al.	15
Tabelle 5: Definition der Pubertätsmerkmale (Thelarche) nach Tanner 1962, abgewandelt aus Pädiatrie Grundlagen und Praxis von Hoffmann G. F. et al.	16
Tabelle 6: Definition der Pubertätsmerkmale (Genitalentwicklung) nach Tanner 1962, abgewandelt aus Pädiatrie Grundlagen und Praxis von Hoffmann G. F. et al.	17
Tabelle 7: Laborchemische Routineuntersuchung zur Abklärung von Wachstumsstörungen aus: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie von Hiort O., Danne T., et al.	33
Tabelle 8: Vergleich der Enddiagnosen mit Studien aus Pubmed.	38
Tabelle 9: Vergleichsdaten des Geburtsgewichts von Statistik Austria der Jahre 2022 und 2023	42
Tabelle 10: deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	45
Tabelle 11: Aufschlüsselung der zugrundeliegenden Ursachen.	46
Tabelle 12: Alter bei Erstvorstellung.	48
Tabelle 13: Statistische Parameter der Längen SDS-Werte	53
Tabelle 14: Statistische Parameter der Längen SDS-Werte in den Diagnosegruppen	54
Tabelle 15: Geschlechtervergleich der Knochenalterabweichung	55
Tabelle 16: Statistische Parameter zur Knochenalterabweichung in den Diagnosegruppen	56
Tabelle 17: Statistische Parameter des Geburtsgewichts der Kleinwuchspatient*innen	57
Tabelle 18: Statistische Parameter des Geburtsgewichts der Normalpopulation Bezirk Graz	58

1 Einleitung

1.1 Motivation und Zielsetzung der Studie

Das Wachstum, die Körperproportionen sowie primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale haben in der Endokrinologie einen hohen Stellenwert. Diese Merkmale können hinweisend auf genetische, hormonelle oder allgemeine Erkrankungen sein. Daher ist es wichtig, die verschiedenen Phasen von Wachstum und die daran gekoppelte Pubertätsentwicklung gut zu verstehen. Nur so können mögliche Pathologien im Wachstumsprozess erkannt und richtig eingeordnet werden. (1)

Ein häufiger Vorstellungsgrund in der pädiatrischen Ambulanz ist der Kleinwuchs. Hierbei fallen die Kinder durch eine unterdurchschnittliche Größe, verglichen mit der altersentsprechenden Normpopulation, auf. Wichtig für diese Kinder ist, eine klare Differenzierung zwischen Normvarianten und pathologischen Varianten des Wachstums durchzuführen. Dies zieht große Unterschiede in den therapeutischen Maßnahmen nach sich.

Durch diese Diplomarbeit wird dargestellt, welche diagnostischen Parameter verwendet werden, um diese Differenzierung durchzuführen. Weiteres wird anhand von erhobenen Daten der Jahre 2022 – 2023 eine Häufigkeitsdarstellung der Ursachen für Kleinwuchs vorgenommen. Alle in dieser Diplomarbeit verwendeten Daten wurden an der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetologie der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde im Jahr 2024 erhoben.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Grundlagen des physiologischen Wachstums

2.1.1 Genetische Wachstumsfaktoren

Die Embryonalentwicklung und das Wachstum beruhen auf drei miteinander verbundenen Prozessen: der Zellteilung, der Zelldifferenzierung und der Morphogenese (Gestaltbildung). Diese Prozesse müssen zeitlich exakt aufeinander abgestimmt sein, um eine vollständige Entwicklung zu gewährleisten. (2)

Die Zellteilung führt zur Vermehrung von Zellen, während die Zelldifferenzierung diese Zellen spezialisiert. Dabei verändert sich die Struktur und Funktion der Zellen. Danach lagern sich die Zellen bewusst zusammen und es kommt zur Bildung von Geweben und Organen, welches Teil der Morphogenese ist. (2) (3)

Damit diese Prozesse fehlerlos vonstatten gehen und somit eine identische Reproduktion ermöglichen, sind sie in unserem Genom verankert. Durch die Expression der verantwortlichen Gene kommt es zur Bildung von löslichen Proteinen, sogenannten Wachstumsfaktoren (Growth factors). Diese leiten die oben genannte Zellteilung und Zelldifferenzierung von den Vorläuferzellen ein. Dabei binden verschiedene Wachstumsfaktoren nur an deren zugehörige Rezeptoren, die an der Zelloberfläche der Zielzelle verteilt sind. Wichtig hierbei ist, dass diese Rezeptoren nicht durchgehend von der Zelle exprimiert werden. Die Fähigkeit einer Zelle, den richtigen Rezeptor zum richtigen Zeitpunkt zu exprimieren heißt Kompetenz. Dadurch wird sichergestellt, dass die Entwicklungsprozesse zeitlich exakt aufeinander abgestimmt sind. (2)

Durch eine Bindung des Wachstumsfaktors an den Rezeptor wird im Inneren der Zelle ein Signal ausgelöst, welches zur Aktivierung oder Abschaltung dieser Gene führt. Die Aktivierung führt zu einem gesteigerten Wachstum, während die Abschaltung das Wachstum einbremst. (2)

Die wichtigsten Wachstumsfaktoren können in vier Gruppen unterteilt werden:

- FGF- Familie (Fibroblast Growth Factor)
- TGF- β -Familie (Transforming Growth Factor)
 - Subtyp: BMP (Bone morphogenetic proteins)
- HH-Familie (Hedgehog)
- Wnt-Familie (Wingless)

FGF-Familie:

Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind 23 FGF-Typen unterscheidbar. Sie fördern Zellteilung und Zelldifferenzierung. Vor allem sind sie an der Organanlage in der Embryonalzeit, dem Auswachsen der Extremitäten und der Gliederung des zentralen Nervensystems beteiligt. In adultem Gewebe sind sie außerdem ein ausschlaggebender Faktor in der Wundheilung und Gefäßbildung (vor allem FGF-1). (2)

TGF- β -Familie:

Auch diese Growth Factors werden in verschiedene Gruppen unterteilt. Sie sind essenziell für die embryonale Organentwicklung und dies bereits in einem sehr frühen Entwicklungsstadium (größtenteils durch BMP). Außerdem führen einige Mitglieder dieser Familie zum Wachstum des Bindegewebes und der extrazellulären Matrix. In adultem Gewebe wiederum zur Regeneration von (geschädigtem) Bindegewebe. (2)

Hedgehog-Familie:

Bestehend aus: Sonic Hedgehog, Indian Hedgehog und Desert Hedgehog. Sie sind wegweisend für die Entwicklung der Extremitäten und der Wirbelsäule. Zusätzlich haben sie auch eine wichtige Rolle in der Spermatogenese. Im Erwachsenenalter ist der Hedgehog-Signalweg physiologisch inaktiviert. Bei manchen Tumorarten kommt es zu einer fehlerhaften Aktivierung des Signalwegs. (2)

Wingless-Familie:

Diese Wachstumsfaktoren sind wichtig für die normale Embryonalentwicklung (vor allem Ausbildung der Körperachse und Bildung der Organanlage), Bildung des Urogenitalsystems und der Differenzierung des Epithels. Auch dieser Signalweg ist in adulten Zellen physiologischerweise inaktiv und kann in Tumorzellen wieder aktiviert vorliegen. (2)

Neben diesen löslichen Proteinen sind ebenso stationäre Proteine im Wachstumsprozess notwendig. Sie fördern vor allem die Ausbildung des Zytoskeletts und Zell-Zellkontakte. Dadurch wird die Zellform und Zellbewegung reguliert. Nur durch die Zusammenarbeit von löslichen und stationären Wachstumsfaktoren kann der Entwicklungsprozess stattfinden. (2) Nicht nur Wachstum ist in der Embryonalentwicklung wichtig. Es muss auch ein kontrolliertes Absterben möglich sein, um die endgültige Morphogenese zu ermöglichen. Bei der Apoptose handelt es sich um ein kontrolliertes Absterben, auch bekannt als

programmierter Zelltod. Dieser ist in der Embryonalentwicklung dann wichtig, wenn nicht mehr gebrauchte Zellen entfernt werden müssen. Zum Beispiel in der Bildung der Finger: Hierbei werden die Zellen zwischen den einzelnen Fingern in die Apoptose geschickt, um eine funktionsfähige Hand zu entwickeln. (6)

2.1.2 Endokrine Steuerung des Wachstums

Während die genetische Wachstumssteuerung vor allem in der Embryonalzeit von Bedeutung ist, wird die endokrine Steuerung ab dem Zeitpunkt der Geburt immer wichtiger. (2)

Wachstum wird durch Hormone des Hypothalamus, Hypophyse, Schilddrüse und Nebenniere reguliert. Durch deren gebildeten Hormone wird nicht nur das Wachstum beeinflusst, sondern auch die pubertäre, psychische und neurologische Entwicklung. (2) (5)

Hypothalamus-Hypophysen-Achse:

Der Hypothalamus ist durch seine Lage im Diencephalon die zentrale Schaltstelle zwischen dem neuronalen und hormonellen System. Er reguliert über die Bildung von Steuerhormonen die Hypophyse, zum einen sind das die Releasing Hormone und zum anderen die Inhibiting Hormone. Die Releasing Hormone führen dabei zur Freisetzung von Hormonen aus der Hypophyse. Dazu zählen:

- Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH)
- Growth hormone releasing Hormon (GHRH)
- Thyreotropin-releasing Hormon (TRH)
- Corticotropin-releasing Hormon (CRH)

Die Inhibiting Hormone, Somatostatin (SIH) und Dopamin, führen zur Hemmung. (5)

Über die Hypophyse wird dann nahezu das gesamte periphere endokrine System gesteuert. Im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) werden folgende Hormone gebildet: Wachstumshormon (HGH), Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Luteinisierendes Hormon und Follikelstimulierendes Hormon (LH und FSH) und Prolaktin.

Das Wachstumshormon (HGH) wirkt direkt auf viele Zellen des Körpers und fördert maßgeblich das Längenwachstum. TSH führt in der Schilddrüse zur Freisetzung der dort produzierten Hormone: Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), welche wiederum positiven Einfluss auf das Wachstum haben. ACTH führt in der Nebennierenrinde unter anderem zur

Produktion von Steroiden (diese können bei langfristiger Ausschüttung wachstumshemmend wirken). LH und FSH führen zur Freisetzung von Geschlechtshormonen (bei Frauen vor allem Östrogene und bei Männern vorwiegend Androgene), indem sie Einfluss auf die Gonaden haben. Sie bewirken die geschlechtliche Reifung. Prolaktin hat keinen Einfluss auf das Wachstum, dient aber neben der Milchproduktion auch der Steuerung der pubertären Entwicklung. (4) (5)

Tabelle 1: Wirkung der Hormone im Hypothalamus-Hypophysen-Kreislauf, erstellt mithilfe von: Physiologie, Silbernagl S.

Hypothalamus produziert:	Hypophyse produziert:	Stimuliert die...
GHRH → SIH →	HGH	Synthese von IGF-1 in der Leber
TRH →	TSH	Synthese von T3 und T4 in der Schilddrüse
CRH →	ACTH	Synthese von Steroiden in der NNR
GnRH →	FSH und LH	Synthese von Östrogenen oder Androgenen in den Gonaden

Human growth hormone – das Wachstumshormon (HGH)

Das Längenwachstum ist besonders in der juvenilen Phase abhängig von der HGH-Sekretion, da diese das Wachstum (Wachstumstempo und Endgröße) und die Entwicklung langfristig reguliert. (5)

Die basale HGH-Sekretion wird primär durch GHRH stimuliert und erfolgt in pulsartigen Episoden – diese sind in der Nacht häufiger und in höheren Mengen. Eine Vielzahl von Hormonen kann zusätzlich direkt oder indirekt fördernd auf die HGH-Sekretion wirken. Dazu zählen u.a. Östrogene, Androgene, Testosteron, Dopamin, Noradrenalin, Glukagon. HGH führt zu einer anabolen Stoffwechsellaage und damit zur Proteinsynthese. Dadurch nehmen Muskelgewebe und Weichteilgewebe an Größe zu. (5)

In der Leber kommt es durch HGH zur Bildung von IGF-1 (Somatomedin), welches wiederum zusammen mit HGH an der Knorpel-Knochen-Wachstumszone zum Sulfat-Einbau im Knochen führt. Dies bewirkt das Längenwachstum. Da IGF-1 im Gegensatz zu HGH eine gleichmäßige Sekretion aufweist, wird es im klinischen Alltag als wichtiger indirekter Messparameter für die Funktion von HGH angesehen. Ein weiterer Messparameter ist das Bindungsprotein 3 für IGF-1 (IGF-BP 3). (5)

SIH wird über nervale Impulse im Hypothalamus gesteuert und führt zu einer Bremsung von HGH. Es hat außerdem eine wichtige regulatorische Rolle in vielen Sekretionsprozessen, weswegen SIH auch im Magen-Darm-Trakt und im Pankreas vorkommt. Zusätzlich entfaltet IGF-1 eine negative Feedback-Wirkung auf HGH. (5)

Tabelle 2: Einfluss verschiedener Hormone auf Wachstum und Knochenreifung abgewandelt aus Kinder- und Jugendmedizin von Koletzko B.

	Längenwachstum (Körpergröße)	Knochenreifung
Schilddrüsenhormone (T3 und T4)	++	++
Wachstumshormon (HGH/STH)	+++	+
Androgene	++	+
Östrogene	+	++
Cortisol	-	-

2.1.3 Einflussfaktoren und Messmethoden des Wachstums

Um das Wachstumspotential möglichst gut ausschöpfen zu können, müssen viele Faktoren zusammenspielen. Der weitaus bedeutsamste Faktor ist die Erbanlage der Eltern. Dieser bestimmt bis zu 70% die erreichbare Endgröße. Weitere Faktoren sind unter anderem:

- eine ausreichende und ausgewogene (eiweißreiche) Ernährung
- ein ausgeglichener Stoffwechsel
- psychische Stabilität
- eine ausgeglichene endokrine Aktivität (für die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone und Wachstumsfaktoren)

Eine Malnutrition (durch z.B. selektives Essverhalten auch bekannt als Picky Eating) sowie auch starke psychosoziale Belastungen des Kindes können zur Hemmung des Wachstums führen. Um 1900 lag die durchschnittliche Körpergröße für Männer noch bei 165 cm. Durch eine bessere Qualität der Nahrung, Verbesserung der Lebensumstände und vermehrter Krankheitsprävention konnte die Durchschnittsgröße um etwa 15cm zunehmen. Somit beträgt die heutige Durchschnittskörpergröße in Europa bei 178cm. (9)

Messmethoden

Die Körperlänge wird bis zum 2. Lebensjahr im Liegen gemessen. Danach im Stehen mit einem sogenannten Stadiometer (bestehend aus einem Lineal und einem verschiebbaren horizontalen Kopfstück). Die Messung des Gewichts erfolgt mit einer geeichten Waage. Der

Kopfumfang wird mit einem Maßband gemessen. Wichtig ist, an der größten Zirkumferenz vom Okziput zur Stirn zu messen (sogenannte „Hutmaß“). (10)

Eine Darstellung der erhobenen Körpermaße erfolgt mit den sogenannten Perzentilenkurven. Das sind Referenzwerte für die Körperhöhe, Körpergewicht und Kopfumfang. Erhoben wurden diese Referenzwerte unter anderem durch Längs- oder Querschnittsstudien. (10) (12)

Perzentilenkurven

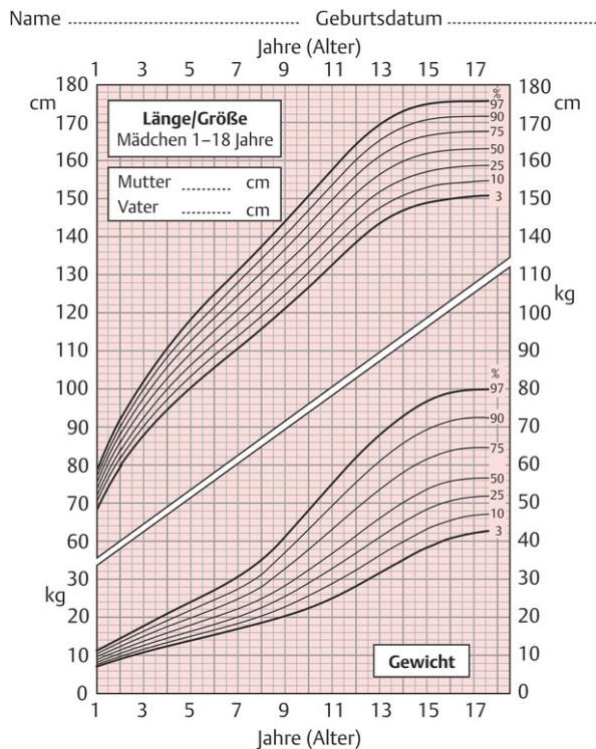


Abbildung 1: Perzentilenkurve für die Länge/Größe von Mädchen zwischen 1 – 18 Jahre aus: Duale Reihe Pädiatrie von Meyer S.

Dargestellt ist eine Perzentilenkurve für Mädchen von 1 bis 18 Jahren. Die 50. Perzentile gibt den Median an. Die äußersten Linien, 97. und 3. Perzentile begrenzen den Normalbereich. Alle Werte zwischen diesen Linien gelten als normal. Liegt z.B. die Körpergröße des Mädchens auf der 75. Perzentile, bedeutet das, dass 75% aller Mädchen kleiner und 25% aller Mädchen größer sind als dieses Mädchen. (7)

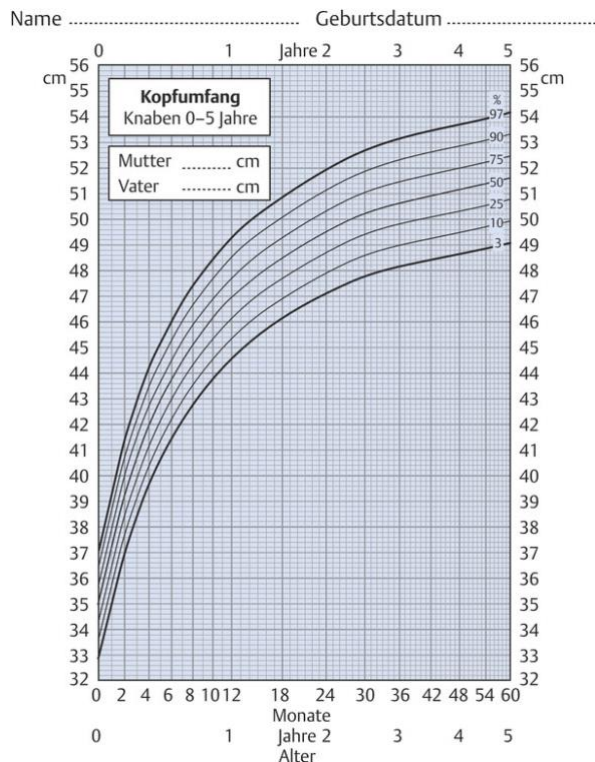


Abbildung 2: Perzentilenkurve für den Kopfumfang aus: Duale Reihe Pädiatrie von Meyer S.

Dargestellt ist eine Perzentilenkurve für den Kopfumfang eines Jungen zwischen 0 und 5 Jahre. Der Kopfumfang ist der stabilste aller Wachstumsparameter und sollte normalerweise annähernd parallel zu den Perzentilenkurven verlaufen. (7)

Eine weiterführende Diagnostik ist erforderlich:

- bei Werten über der 97. bzw. unter der 3. Perzentile
- wenn im zeitlichen Verlauf eine Abweichung gegenüber der eigenen Perzentile um mehr als 2 Standardabweichungen erfolgt
- bei Abweichung zur genetischen Ziellänge um 1,6 SDS

Zusätzlich ist zu beachten, dass die richtigen Perzentilenkurven für die jeweilige Bevölkerungsgruppe verwendet werden. Es gibt unter anderem eigene Perzentilenkurven für die Körperlänge für Mitteleuropa, sowie für Kinder mit Syndromen (Turner – Syndrom oder Trisomie 21). (9)

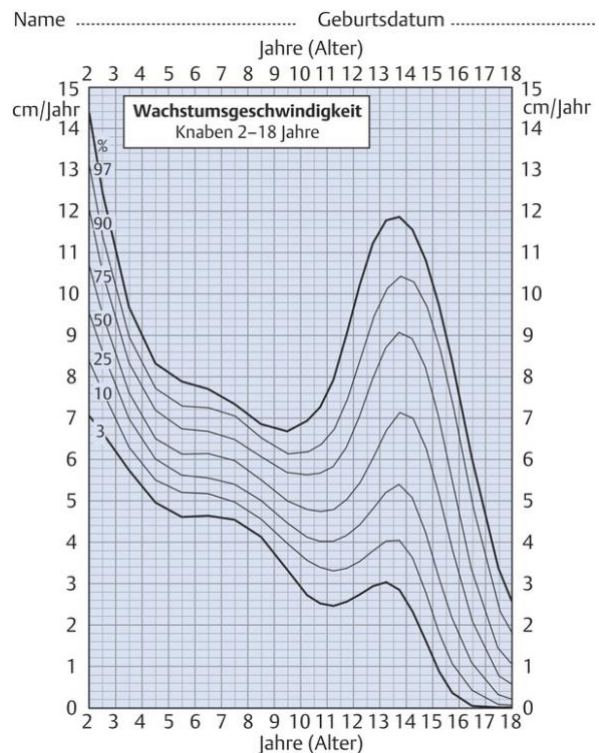
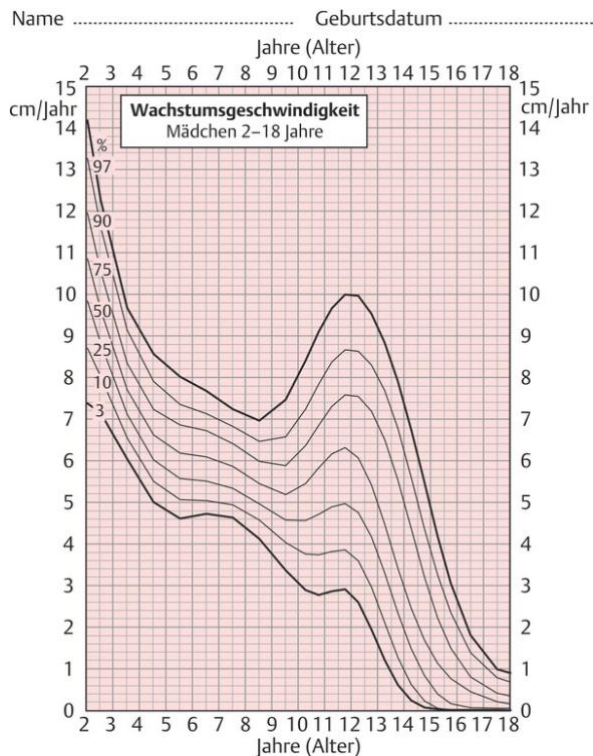


Abbildung 3: Perzentilenkurve für die Wachstumsgeschwindigkeit, links für Mädchen, rechts für Jungen aus Duale Reihe Pädiatrie von Meyer S.

Es kann auch die Wachstumsgeschwindigkeit durch Perzentilenkurven dargestellt werden. Abbildung 3 zeigt die Wachstumsgeschwindigkeit für Mädchen (links) bzw. Jungen (rechts) im Alter von 2 – 18 Jahren. Für die Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit benötigt man zwei präzise Längenmessungen in einem Abstand von mehr als sechs Monaten. Eine konstante Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile führt zu Kleinwuchs, eine gleichbleibende Wachstumsgeschwindigkeit oberhalb der 75. Perzentile führt zu Hochwuchs. (9)

Da die Endgröße zu 70% von der Erbanlage der Eltern (elterliche Größe) abhängig ist, kann durch die unten genannte Formel eine voraussichtliche Zielgröße errechnet werden:

$$\text{Jungen} = \frac{\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter}}{2} + 6,5 \text{ cm } (\pm 10 \text{ cm})$$

$$\text{Mädchen} = \frac{\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter}}{2} - 6,5 \text{ cm } (\pm 8,0 \text{ cm})$$

Falls eine Größenabweichung vorliegt (Abweichung von der 50. Perzentile) kann der Standard Deviation Score (SDS) verwendet werden, um dies auch außerhalb der Perzentile

darzustellen und den Vergleich auch unabhängig vom Alter zu ermöglichen. Der Bereich ± 2 SDS entspricht dabei in etwa dem Normbereich von der 3. – 97. Perzentile.

$$SDS = \frac{\text{gemessene Größe} - 50.\text{Perzentile (altersbezogene mittlere Größe)}}{\text{altersbezogene Standardabweichung}}$$

Tabelle 3: Verhältnis von SDS und Perzentile aus: Pädiatrie up2date von Nitsche E. M. (12)

SDS	Perzentile
-2	2,3
-1,88	3
-1,28	10
-1	15,9
-0,67	25
-0,5	30,9
0	50
+0,5	69,1
+0,67	75
+1	84,1
+1,28	90
+1,88	97
+2	97,7

2.1.4 Wachstumsphasen

2.1.4.1 Pränatale Phase: Embryonal- und Fetalperiode

Embryonalperiode:

Die Embryonalperiode erstreckt sich über die ersten 8 Entwicklungswochen. Geprägt ist diese Zeit von intensiver Zellteilung, Gewebsdifferenzierung und Organanlage. Nach den ersten 14 Tagen bildet sich bereits eine Körpersymmetrie sowie ein Kopf- und Schwanzende aus. Daraufhin kommt es zum Erscheinen der Neuralplatte an der ektodermalen Oberfläche, welche sich zum Neuralrohr zusammenfaltet. Daraus entsteht im späteren Verlauf das periphere Nervensystem. Zwischen 21 und 28 Tagen bilden sich die Herzkammern und Blutgefäße, welche sich zum Blutkreislauf zusammenschließen. (9) Bereits mit der 5. Entwicklungswoche beginnt das Herz zu schlagen. Die Entwicklung des Herzens wird mit

der 11. Woche vollendet und nimmt ab diesem Zeitpunkt nur mehr an Größe und Gewicht zu. (5)

Es entsteht ein einfacher Darm woraus sich die Leber, Pankreas und Lungen ausstülpfen. Die Organanlage ist mit Anfang des 3. Schwangerschaftsmonats (9. Woche) abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt wiegt der Fetus ca. 30 g und ist 6 cm lang. (9)

Fetalperiode:

Die Fetalperiode dauert von der 9. Entwicklungswoche bis zur Geburt an. Im 3. – 6. Schwangerschaftsmonat reifen die angelegten Organe aus und ihre Funktionen differenzieren sich, um ein Leben nach der Geburt zu ermöglichen. Am Ende des 6. Schwangerschaftsmonats (Anfang 25. Schwangerschaftswoche) sind die Organsysteme gut genug ausgereift, dass der Fetus, im Falle einer Frühgeburt, eine Überlebenschance hat. Das Körpergewicht beträgt bei diesem Alter ca. 500- 800 g und die Körperlänge liegt bei ca. 35 cm. (9)

Im letzten Schwangerschaftstrimester (6. – 9 Schwangerschaftsmonat) liegt die Längen- und Gewichtszunahme im Vordergrund. Außerdem erfolgt die Gestaltentwicklung, der Fetus bekommt immer mehr das Aussehen eines Säuglings. Am Geburtstermin hat der Fetus normalerweise eine Scheitel-Steiß-Länge von bis 50 cm und ein Gewicht zwischen 3000 – 4000g erreicht. Das Längenwachstum nimmt in den letzten 4. Schwangerschaftswochen an Geschwindigkeit ab, wohingegen die Gewichtszunahme unverändert steil bleibt. Die starke Gewichtszunahme ist dadurch bedingt, dass alle Organe an Masse und Größe zunehmen und es zu einer Bildung von einer dicken Schicht Unterhautfettgewebes kommt. Dies dient nach der Geburt zur Wärmeproduktion und als Energiespeicher. (9)

Diagnostische Methoden in der Schwangerschaft

In der modernen Medizin stehen die Prävention und Prädiktion von Komplikationen im Mittelpunkt der Pränataldiagnostik. Außerdem ist es ein großes ärztliches und elterliches Anliegen, den Fetus im Heranreifen zu beaufsichtigen und zu begleiten. Zentrales Element in dieser Aufgabe ist der Ultraschall. Durch ihn kann eine regelmäßige und komplikationslose Überprüfung der Entwicklung des Feten erfolgen. Zusätzlich können durch moderne Screening-Methoden (Ersttrimester-Screening) oder nicht-invasiver Pränataltests (NIPT), fetale Abnormitäten entdeckt werden. (9)

Ziel jeder Pränataldiagnostik ist es, eine individuelle Betreuung von Mutter und Kind zu ermöglichen. (9)

2.1.4.2 Postnatale Phase: Säuglingsalter, Kindheit und Pubertät

Säugling:

Nach der Geburt verbraucht das Neugeborene zunächst mehr Kalorien, als es aufnehmen kann, und scheidet zudem mehr Flüssigkeit aus, als es erhält. Diese Phase dauert in den ersten Lebenstagen an und führt zu einem Gewichtsverlust von bis zu 10 % des Geburtsgewichts (bei den meisten Kindern 3–6 %). Spätestens nach etwa zehn Tagen sollte das Geburtsgewicht wieder erreicht sein, woraufhin ein kontinuierliches Wachstum einsetzt. (9)

Nach vier Wochen als Neugeborenes, schließt sich das Säuglingsalter an. Dieses reicht bis zum ersten Geburtstag. Innerhalb des ersten Lebensjahrs verdreifacht sich das Gewicht (9–12 kg), die Körpergröße nimmt um ca. 25 cm zu (70 – 80 cm) und der Kopfumfang um ca. 12 cm (von ca. 35 cm des Neugeborenen auf ca. 47 – 53 cm eines Einjährigen). (9)

Kleinkind

Das Kleinkindalter reicht vom 1. bis zum 5. Lebensjahr. In dieser Zeit schwächt sich das Wachstum immer mehr ab. Mit 4 Jahren beträgt die Körpergröße des Kindes durchschnittlich 100 cm. Die Geburtsgröße wurde somit verdoppelt. Es wiegt nun ca. 15 – 17,5 kg. (10) (9)

Schulkind:

Die körperliche Entwicklung läuft im Schulkindalter (6. – 12. LJ) kontinuierlich weiter, die Intensität des Wachstums nimmt jedoch ab. Mit 6 Jahren wiegt das Kind ca. 18 – 21 kg und hat durchschnittlich eine Größe von 120 cm. Es kommt im 7. Lebensjahr zum ersten Wachstumsschub (mid-growth spurt), dieser kann jedoch, anders als der Wachstumsschub in der Pubertät, so schwach ausfallen, dass er nicht sonderlich wahrgenommen wird. Am Ende des Schulkindalters, mit 12 Jahren, hat das Kind bereits ca. 150 cm erreicht und wiegt um die 40 kg. (10) (9)

Pubertät:

Die Pubertät bewirkt den Abschluss der Entwicklung und des Wachstumsprozesses. Um dies zu ermöglichen, machen die Kinder einen letzten Entwicklungsschub durch. Es kommt zu einer Gestaltwandlung durch das Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale und zu einem Wachstumsschub (pubertal growth spurt). (7)

Am Beginn der Pubertät kommt es zu Prozessen, die dazu führen, dass inhibitorische Impulse (GABA-Neurone) gehemmt und stimulierende Impulse (Glutamat, Neuropeptid Y und NO) gefördert werden. Dies führt zu einer gesteigerten hypothalamisch-hypophysärer Aktivität. Die GnRH-Sekretion im Hypothalamus nimmt zu, wodurch es zu vermehrter Sekretion von LH und FSH in der Adenohypophyse kommt. Es kommt schließlich zur gesteigerten Stimulation der Gonaden und die Geschlechtshormonproduktion (Östrogene und Androgene) beginnt – dies induziert die Pubertät. (7)

Der Pubertätsbeginn ist eng korreliert mit der Skelettreifung bzw. dem Knochenalter. Das Auftreten des Sesambeins der Hand dient als Zeichen für den Pubertätsbeginn. Durch eine standardisierte Röntgenaufnahme der linken Hand und distalen Anteile des Radius und Ulna kann der Stand der biologischen Entwicklung abgeschätzt werden. Die Beurteilung erfolgt mittels alterstypischen Standards nach Greulich und Pyle. (9)

Mädchen kommen mit 11 Jahren, durchschnittlich 2 Jahre früher als Jungen, in die Pubertät. Jungen dann mit etwa 13 Jahren. Durch eine Verlangsamung des Knochenwachstums, durch benigne oder maligne Ursachen, kann es zur verzögerten Pubertätsentwicklung kommen. Bei einem beschleunigten Knochenwachstum hingegen zu einer verfrühten Pubertät. (7) (8) Sogenannte Tanner-Stadien dienen zur Einteilung des Pubertätsfortschrittes. Diese Stadien werden zur orientierenden Beurteilung benutzt und machen einen Vergleich zu anderen pubertierenden Kindern möglich. (7) (8)

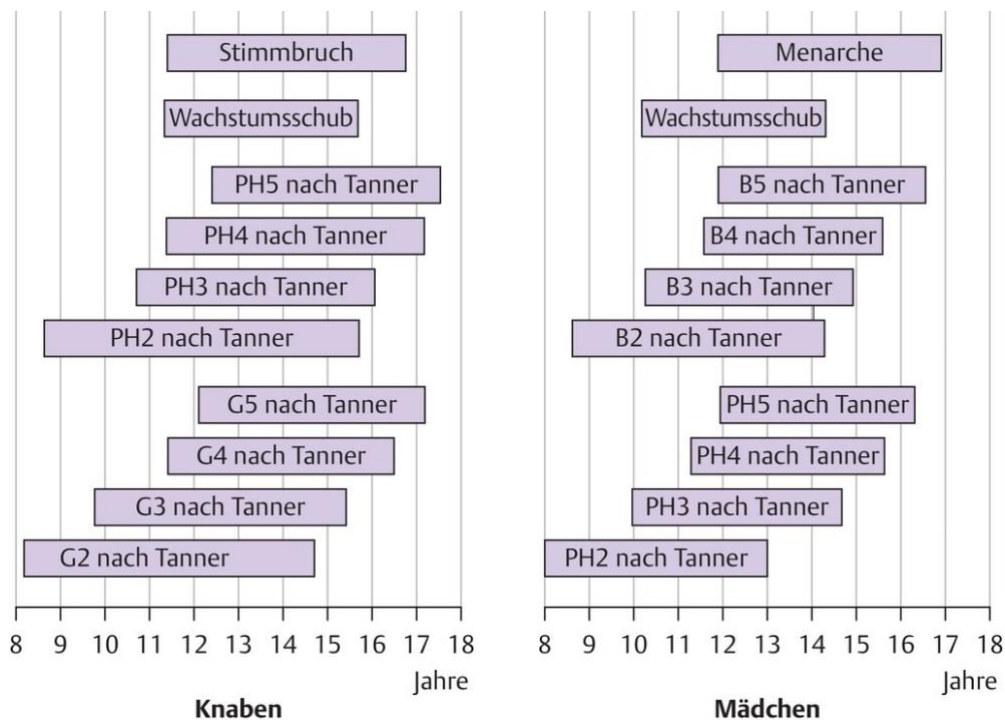


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Pubertätsstadien bei Mädchen und Jungen, B 1-4: Brustentwicklung bei Mädchen, PH 2-5: Schamhaarentwicklung, G 2-5 Genitalentwicklung bei Jungen aus Checkliste Pädiatrie von Kerbl R., Kurz R., et. al.

Pubertät bei Mädchen

Der pubertäre Wachstumsschub bei Mädchen beginnt mit ca. 10 Jahren, erreicht mit ca. 12 Jahren seinen Höchstwert und läuft dann zwischen 15 – 16 Jahren aus. Mit 15,3 Jahren sind 99% der Mädchen bereits ausgewachsen. (9)

Bei 53% der Mädchen ist das erste Pubertätszeichen die Pubarche (Entwicklung der Schambehaarung, Tanner-Stadium PH2). Dies liegt am Beginn der Produktion von Androgenen aus der Nebenniere. Sie beginnt bei einem mittleren Alter von 10,4 Jahren. Es kann jedoch auch eine Thelarche (die Brustentwicklung) als erstes Pubertätszeichen beobachtet werden (bei bis zu 18% der Mädchen) oder Thelarche und Pubarche gleichzeitig (bei bis zu 29% der Mädchen). Nach der Pubarche kommt es meistens mit 10,9 Jahren zur Entwicklung der Brust (Thelarche Stadium B2). Die Axillarbehaarung tritt mit 12 Jahren deutlich später ein. Diese drei Merkmale ziehen sich parallel mehrere Jahre dahin, bis sie im Alter von ca. 14 Jahren gleichzeitig zum Abschluss kommen. (9)

Die Menarche setzt heutzutage im Durchschnitt mit 12,8 Jahren ein. Der Beginn der Menarche kennzeichnet das Ende der größten Längenzunahme. (9)

Die verschiedenen Pubertätsstadien können sehr variabel eintreten und haben einen großen Streubereich von 5 – 6,5 Jahre. Die pubertäre Gewichtszunahme beträgt ca. 40% des Erwachsenengewichts und ist vorwiegend Fettgewebe. (9)

Tabelle 4: Definition der Pubertätsmerkmale (Pubarche) nach Tanner 1962, abgewandelt aus Pädiatrie Grundlagen und Praxis, Hoffmann G. F. et. al.

Pubarche (Entwicklung der Schambehaarung)		Merkmale
Stadium	PH1	Keine eigene Schambehaarung, Behaarung gleicht der Bauchhautbehaarung
	PH2	Spärliches Wachstum einzelner langer und pigmentierter Haare
	PH3	Behaarung dunkler, gröber und stärker, spärliche Ausbreitung über Schamdreieck
	PH4	Ähnelt dem Erwachsenentyp, jedoch geringer Ausbreitung und kein Übergreifen auf Oberschenkel
	PH5	Erwachsenenbehaarung mit Ausbreitung auf die Oberschenkel
Männlicher Typ	PH6	Wie PH5 mit zusätzlicher Ausbreitung entlang der Linea Alba

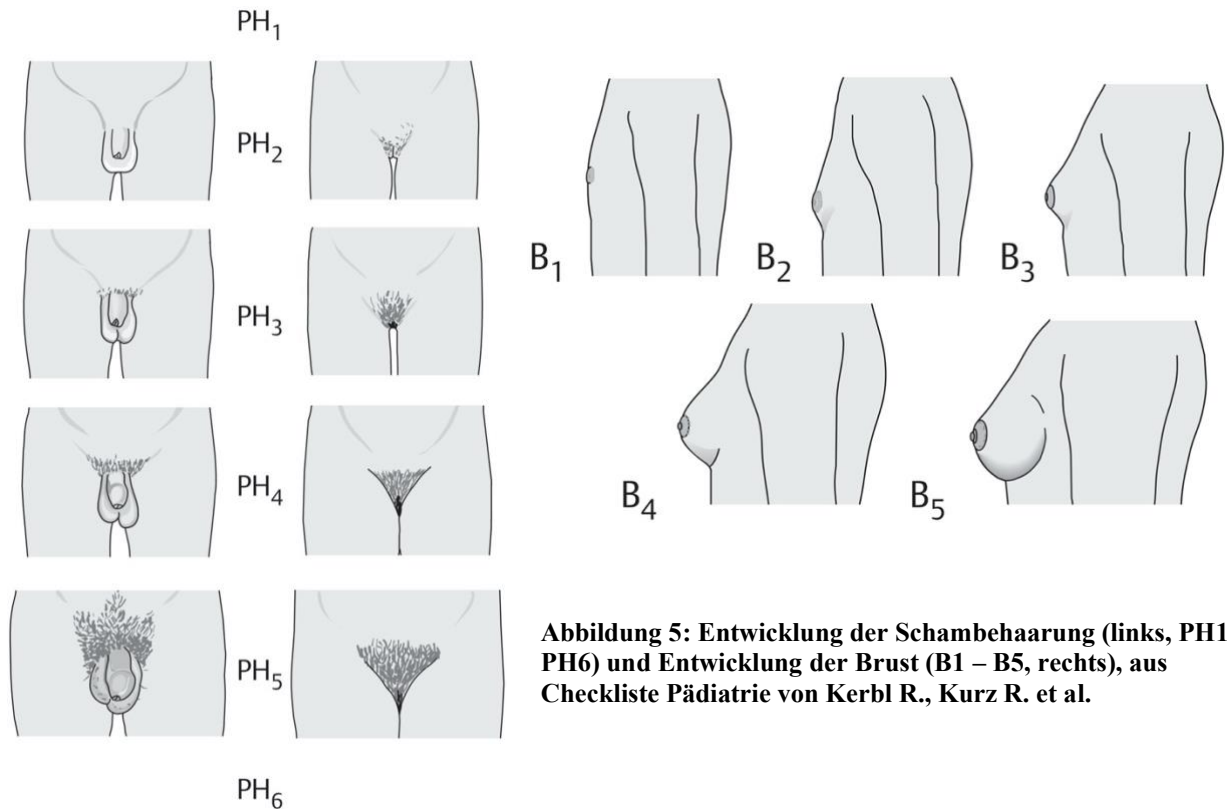


Abbildung 5: Entwicklung der Schambehaarung (links, PH₁ – PH₆) und Entwicklung der Brust (B₁ – B₅, rechts), aus Checkliste Pädiatrie von Kerbl R., Kurz R. et al.

Auch die Achselbehaarung wurde durch Tanner beschrieben. Sie wird in vier Stadien eingeteilt: AH₁: keine Behaarung, AH₂: spärliche Behaarung, AH₃ mäßige Behaarung, AH₄ ausgedehnte Behaarung.

Tabelle 5: Definition der Pubertätsmerkmale (Thelarche) nach Tanner 1962, abgewandelt aus Pädiatrie Grundlagen und Praxis von Hoffmann G. F. et al.

Thelarche (Brustentwicklung)		Merkmale
Stadium	B1	Ausschließliches Hervortreten der Mamille
	B2	Brustknospe (Halbkugelige Vorwölbung im Bereich des Warzenvorhofs)
	B3	Weitere Vergrößerung über den Warzenvorhof hinaus
	B4	Weitere Vergrößerung mit gesonderter Vorwölbung im Bereich des Warzenvorhofs
	B5	Reife Brust

Pubertät bei Jungen

Das erste Pubertätszeichen bei Jungen ist die Vergrößerung des Hodenvolumens, dieses beginnt nach etwa 11,8 Jahren. Es vergrößert sich von einem präpubertären Volumen von 1-

2 ml auf über 3 ml. Das Hodenvolumen kann durch Palpation und Vergleichung mit einem Orchidometer gemessen werden. Eine exakte Bestimmung ist durch eine Sonografie möglich. (9)

Danach schließt sich die Entwicklung des Penis und die Pubarche sowie Axillarbehaarung an. Der Höchstwert des pubertären Wachstumsschub stellt sich mit ca. 14 Jahren ein. In dem Jahr mit dem meisten Wachstum kommt es zu einer Größenzunahme von ca. 10 cm. Der Stimmbruch folgt zwischen dem 14. und 15 Lebensjahr. Nächtliche Samenergüsse und Ejakulationen treten dann ab dem letzten Drittel der Pubertät auf. (9)

Die Endgröße wird etwa mit 17 Jahren erreicht, was Großteils das Ende der Pubertät kennzeichnet. Bis ins 30. Lebensjahr setzt sich die Entwicklung der Körperbehaarung und des Bartwuchses fort. Auch bei den Jungen treten die unterschiedlichen Pubertätsstadien sehr variabel auf. Eine Gynäkomastie (einseitige oder beidseitige Vergrößerung der Brustdrüse) kann bei bis zu 60% der Jungen am Anfang der Pubertät durch einen relativen Östrogenüberschuss vorkommen. Diese verschwindet bei 90% der Jungen im Verlauf von 1-2 Jahren wieder. (9)

Tabelle 6: Definition der Pubertätsmerkmale (Genitalentwicklung) nach Tanner 1962, abgewandelt aus Pädiatrie Grundlagen und Praxis von Hoffmann G. F. et al.

Genitalentwicklung bei Jungen		Merkmale
Stadium	G1	Testes, Skrotum und Penis haben gleiche Größe wie in der Kindheit
	G2	Vergrößerung von Skrotum und Testes (Hodenvolumen ca. 4 ml) , Penis unverändert
	G3	Längenvergrößerung des Penis, weiteres Wachstum von Skrotum und Testes
	G4	Vergrößerung der Dicke des Penis, Entwicklung der Glans, Dunkelfärben der Skrotalhaut, Hodenvolumen ca. 12 ml
	G5	Größe und Form eines erwachsenen Genitals

2.1.5 Wachstumsfugen und Skelettreifung

Das Wachstum der Knochen reicht von der knorpeligen Anlage in der Embryonalzeit bis zum Verschluss der Wachstumsfugen in der Pubertät und der damit einhergehenden Reifung des Skeletts. Der Röhrenknochen wird in Diaphyse (Schaft), Epiphyse (proximale und

distale Ende) und Metaphyse (Verbindung zwischen Diaphyse und Epiphyse) eingeteilt. Während der Wachstumszeit ist die Epiphyse von der Metaphyse durch die sogenannte knorpelige Wachstumsfuge (oder Epiphysenfuge) getrennt. In dieser Zone erfolgt das enchondrale (knorpelige) Wachstum, gleichzusetzen mit dem Längenwachstum. In der epiphysennahen Proliferationszone kommt es zur Zellteilung und dadurch zur Zunahme der Zellzahl, was wiederum in einem Längenzuwachs mündet. (7) (9)

Epiphyse und Metaphyse besitzen jeweils eine eigene Blutversorgung, da keine Blutgefäße die Wachstumszone unterbrechen können. Auch hier haben genetische, hormonelle und metabolische Faktoren Einfluss auf die Regulation des Wachstums. Zusätzlich als lokaler Faktor wirkt auch die mechanische Beanspruchung des Skeletts auf das Knochenwachstum. Die Wachstumsfuge richtet sich senkrecht zu den auf sich wirkenden Kräften aus. Bei falscher Beanspruchung und muskulärem Ungleichgewicht kann es dadurch zu Wachstumsverkrümmung kommen. (7) (9)

Durch die in der Pubertät ausgeschütteten Hormone (Östrogen bewirkt den Schluss der Wachstumsfuge) kommt das Längenwachstum zum Abschluss und das Skelett reift aus. (7)

2.2 Kleinwuchs

2.2.1 Definition und Klassifikation

Definition

Ein Kleinwuchs liegt vor, wenn die Körpergröße unter der 3. Perzentile (-1,88 SDS), bezogen auf das Alter und Geschlecht, liegt. Auch eine kontinuierliche Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile führt zu Kleinwuchs. Nach beendetem Wachstum liegt die Körpergröße für Frauen unter 153 cm und für Männer unter 167 cm. (7) (9)

Kleinwuchs ist nur ein Symptom. Deshalb ist es für die Behandlung unerlässlich, die Zuordnung zum ursächlichen pathologischen Geschehen zu erreichen. Welches Kind mit Kleinwuchs therapiebedürftig ist, hängt stark von der Ursache, dem Ausmaß der Normabweichung und dem individuellen Leidensdruck ab. Sehr viel häufiger kommen Jungen zur Kleinwuchs-Abklärung als Mädchen, dies liegt vor allem an den psychosozialen Belastungen, die für Jungen größer ausfallen. (9) (2)

Die häufigsten Ursachen von Kleinwuchs sind der familiäre Kleinwuchs und die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV). Daneben gibt es eine Vielzahl von Ursachen, die zu Kleinwuchs führen können, einige davon sind hier aufgelistet:

Klassifikation von Kleinwuchs: (2) (11)

- Idiopathischer Kleinwuchs
- Familiärer Kleinwuchs
- Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
- Intrauteriner Kleinwuchs (Small for gestational age (SGA) ohne Aufholwachstum)
- Chromosomale Störungen mit Aneuploidie
 - Ullrich-Turner-Syndrom
 - Down-Syndrom
- Syndromale Erkrankungen
 - Noonan-Syndrom
 - Silver-Russell-Syndrom
 - Prader-Willi-Syndrom
 - DiGeorge-Syndrom (Velo-cardio-faziales Syndrom)
 - ...
- Skelettdysplasien

- Achondroplasie
- Hypochondroplasie
- Spondylo-epiphysäre Dysplasie
- Dyschondrosteose
- ...
- Malnutrition
- Zöliakie
- Psychosozialer Kleinwuchs
 - Psychosoziale Deprivation
 - Anorexia Nervosa
 - Depression
- Organische Ursachen einer Wachstumsstörung
 - Kardiale Ursachen
 - Pulmonale Ursachen
 - Lebererkrankungen
 - Gastro-intestinale Erkrankungen
 - Renale Ursachen
 - Chronische Anämien
 - Muskuläre und neurologische Erkrankungen
 - Chronisch entzündliche Erkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
 - Wachstumshormonmangel (HGH-Mangel)
 - Cushing Syndrom
 - Hypothyreose
 - Hypogonadismus
 - Laron-Syndrom (Wachstumshormonrezeptor-Defekt) und andere Störungen der WH-IGF-I-Achse
- Metabolische Störungen
 - Störungen des Kalzium-/Phosphat-Metabolismus
 - Störungen des Kohlenhydrat-Metabolismus
 - Störungen des Lipid-Metabolismus
 - Störungen des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels
 - Störungen des Knochen-Stoffwechsels

- Iatrogene Ursachen
 - Hochdosierte systemische oder lokale Glukokortikoid-Therapie
 - Schädel- oder Ganzkörperbestrahlung
 - Chemotherapie

Bei rechtzeitiger Abklärung der Ursache und erfolgreicher Behandlung kann das Kind die Längendifferenz durch beschleunigtes Wachstum (Catch-up growth) wieder gut machen und erreicht somit die familiäre Zielgröße. (2)

Um unnötige Untersuchungen an gesunden Kindern zu vermeiden, jedoch therapiebedürftige Kinder frühzeitig zu erkennen, wurden in den Niederlanden durch Van der Eerden u. Wit (2003) (28) evidenzbasierte Kriterien entwickelt. Bei Vorliegen dieser Kriterien sollte das Kind bei einem spezialisierten Wachstumszentrum vorgestellt werden, um eine erfolgreiche Behandlung zu gewährleisten:

- Im Alter von 0 – 3 Jahren:
 - Körperlänge < -3 SDS oder Körperlänge im Abstand von 6 Monaten < -2 SDS und Geburtsgewicht > 2500g
- Im Alter von 3 – 10 Jahren:
 - Körperlänge < -2,5 SDS
 - Körperlänge < -2 SDS und einer Abweichung von > 2 SDS zur familiären Zielgröße
 - Wachstumsgeschwindigkeit < 25. Perzentile
 - Körperlänge < -2 SDS und SGA bei Geburt
- In jedem Alter
 - Alle Kinder mit auffälligem Wachstumsmuster im Zusammenhang mit auffälligen Symptomen wie Skelettdisproportionen und Minoranomalien (2)

2.2.2 Diagnostisches Vorgehen

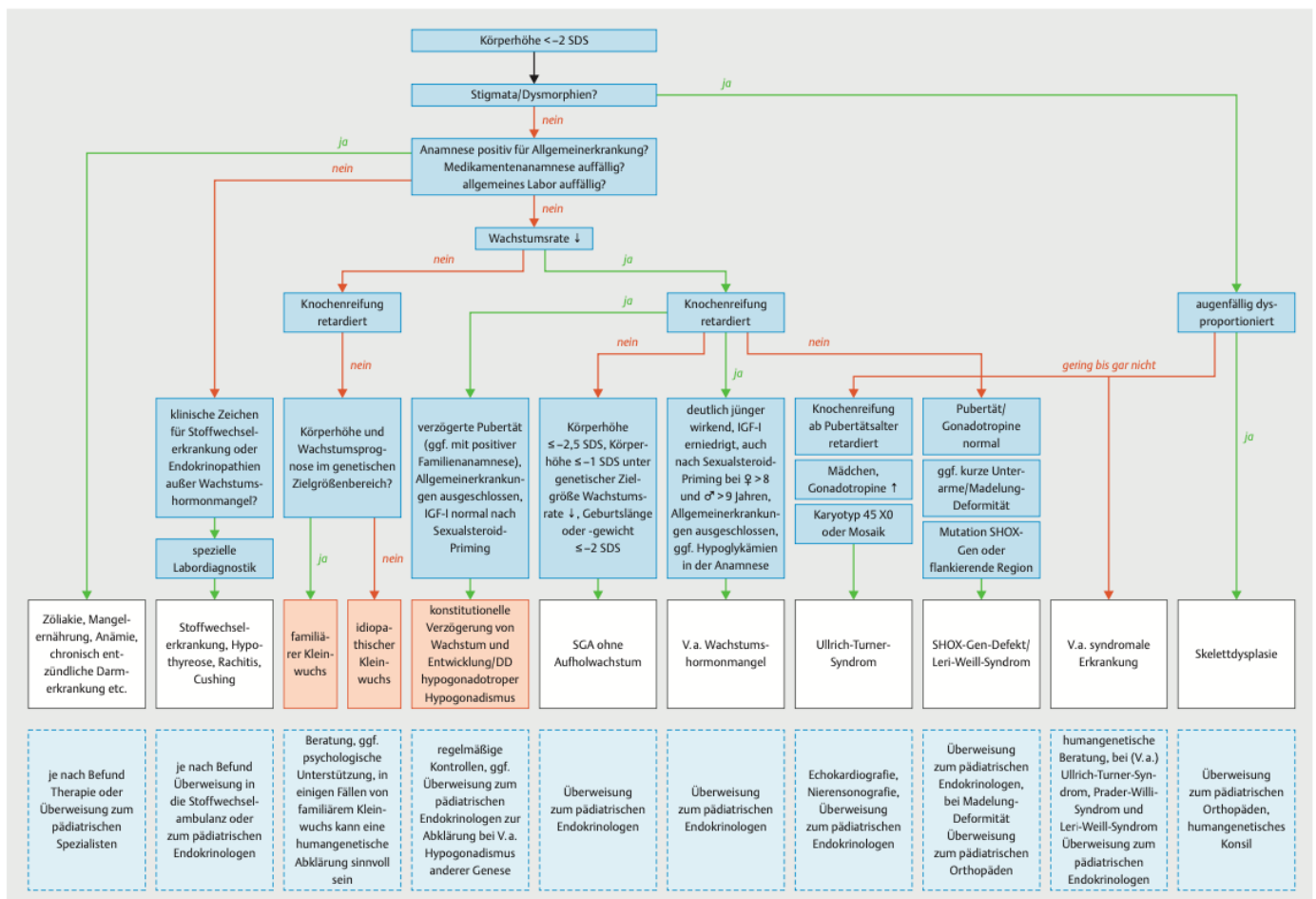


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Kleinwuchsabklärung, aus Pädiatrie Up2date von Nitsche E. M. (12)

Die Abbildung 6 gibt einen guten Überblick über das diagnostische Vorgehen. Es wird nun im Näheren erörtert. Wichtige Schritte in der Kleinwuchsabklärung beinhalten:

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Labordiagnostik
- Wachstumsrate
- Knochenreife

Im Allgemeinen beginnt eine Kleinwuchsabklärung mit einem vermeintlich zu kleinem Kind und den damit verbundenen Abklärungswunsch der Eltern oder des Kindes. Mithilfe der Perzentilenkurve wird dann klar, ob es sich um einen wahren Kleinwuchs (< 3 . Perzentile) oder um einen fälschlich angenommenen Kleinwuchs (> 3 . Perzentile) handelt. (9) (12)

Falls die Körperhöhe unter der 3. Perzentile fällt, erfolgt eine ausführliche Anamnese. Wichtige Punkte in der Anamnese beinhalten unter anderem:

Die Geburtsanamnese mit Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht und -größe. Größen und Pubertätsentwicklung der Eltern, Anamnese eventueller Dauermedikation, Vorhandensein von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Zöliakie) und Anamnese auf Allgemeinerkrankungen wie Asthma bronchiale oder Anämie. Zusätzlich ist eine psychosoziale Anamnese zu erfragen (Depressionen, Belastungsfaktoren, Essverhalten). (12)

Eine komplette klinische Untersuchung ist unerlässlich. So können unter anderem Gesichtsdysmorphien- oder disproportionierte Körperteile hinweisend auf eine syndromale Erkrankung oder Skelettdysplasie sein. Auch das Pubertätsstadium kann für spätere anamnestische Zwecke festgehalten werden. Danach sollte eine Laborkontrolle erfolgen. Der Umfang der Laboruntersuchung kann je nach Verdachtsdiagnose stark variieren. Wichtige Parameter sind unter anderem: (2)

Tabelle 7: Laborchemische Routineuntersuchung zur Abklärung von Wachstumsstörungen aus: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie von Hiort O., Danne T., et al.

Laboruntersuchung		Nachweis für:
Im Blut:	Differenzialblutbild, CRP, BSG, Ferritin, Eisen	Anämie, Infektionen, Zöliakie, Mukoviszidose
	GPT, GOT, yGT, AP, Albumin	Hepatopathie
	Kreatinin, Harnstoff, Na, K, Ca, Ph, Astrup	Nephropathie
	IgA-anti-Endomysium, IgA-anti-Gliadin, IgA-anti-Gewebetransglutaminase, Gesamt-IgA	Zöliakie
	TSH, fT4	Hypothyreose
	Karyogramm bei Mädchen	Ullrich-Turner-Syndrom
	IGF-1 und IGFBP-3	Wachstumshormonmangel
Im Urin:	pH, Glukose, Protein, Blut	Nephropathie

Bei kleinwüchsigen Mädchen soll zum Ausschluss eines Turner-Syndroms ein Karyogramm angefertigt werden. Unter Umständen kann auch eine speziellere Labordiagnostik oder genetische Diagnostik, z.B. Chromosomenanalysen, notwendig sein, um Diagnosen zu bestätigen. (12)

Als nächster Schritt wird ein Blick auf die Wachstumsrate und die Knochenreife geworfen. Für die Bestimmung der Knochenreife wird eine Röntgenaufnahme der gesamten linken Hand erstellt und nach Greulich und Pyle befundet. (12)

Ist die Wachstumsrate verringert und die Knochenreifung retardiert, aber IGF-1 normal, deutet das auf eine Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung oder differenzialdiagnostisch auf einen hypogonadotropen Hypogonadismus hin. (12)

Bei wiederum verringerter Wachstumsrate und retardierter Knochenreifung, aber erniedrigten IGF-1, weist es eher auf einen Wachstumshormonmangel hin. (12)

Ein Kind mit intrauterinem Kleinwuchs (SGA) ohne Aufholwachstum würde durch eine erniedrigte Wachstumsrate, aber normale Knochenreifung auffallen. Gleiches würde für einen SHOX-Gendefekt gelten. (12)

Bei normaler Wachstumsrate und normaler Knochenreifung und einer Wachstumsprognose im genetischen Zielgrößenbereich liegt ein familiärer Kleinwuchs vor. Ist die Wachstumsprognose aber nicht im genetischen Zielgrößenbereich, könnte das auf einen idiopathischen Kleinwuchs hinweisen. (12) (9)

Dies soll einen groben Überblick über die Vorgehensweise einer Kleinwuchsabklärung geben. Sehr häufig sind die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen nicht eindeutig und müssen wiederholt werden. Daher vermag es zumeist mehrere Kontroll- und Untersuchungstermine, um auf die Ursache zu kommen. Die Normvarianten von Kleinwuchs sind häufig. Dazu zählen idiopathischer, familiärer Kleinwuchs und KEV. Diese benötigen keine Therapie und nur spärliche Kontrollen. Um schwerwiegendere und therapiebedürftige Differenzialdiagnosen jedoch nicht zu übersehen, lohnt es sich, sich ein diagnostisches Schema anzueignen. (12)

Auf manche Ursachen wird nun näher eingegangen. Dazu zählen der idiopathische Kleinwuchs, familiärer Kleinwuchs, konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, intrauterine Wachstumsretardierung, Wachstumshormon-Mangel, Hypothyreose, Allgemeinerkrankungen Ullrich-Turner Syndrom und Noonan Syndrom. (12)

2.2.3 Normvarianten

2.2.3.1 Idiopathischer Kleinwuchs

Die Diagnose idiopathischer Kleinwuchs kann erst nach einer gründlichen Diagnostik erfolgen, da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt. Es kann somit keine Ursache für die verminderte Körpergröße ($< 3.$ Perzentile) diagnostiziert werden. Die Knochenreifung ist bei diesen Kindern altersgerecht, die Wachstumsgeschwindigkeit normal oder leicht erniedrigt. Auch genetische Untersuchungen und Laborparameter sind ohne Befund und liefern somit keine Erklärung. (2) (12)

Auch wenn die psychische Belastung für betroffene Kinder und Erwachsene groß sein kann, gibt es in Europa keine Therapieindikation für den idiopathischen Kleinwuchs und somit auch keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten. Anders in Amerika, dort sind Wachstumshormone zur Behandlung zugelassen, wobei der Effekt der Therapie umstritten ist. (2) (12)

2.2.3.2 Familiärer Kleinwuchs

Die Körpergröße der Eltern bestimmt maßgeblich die Größe der Kinder mit. So haben Kinder mit kleinen Eltern eine niedrige genetische Zielgröße, ein Kleinwuchs kann also genetisch von einem Elternteil auf das Kind weitergegeben werden. In der Regel haben diese Kinder eine normwertige Wachstumsrate und wachsen perzentilenparallel innerhalb des familiären Zielbereichs. Jedoch ist dieser familiäre Zielbereich unter dem durchschnittlichen Bevölkerungsbereich. Sie haben außerdem normale Proportionen und eine normale Knochenreifung mit normalem Eintritt der Pubertät. Auch für diese Kinder gibt es, wie für den idiopathischen Kleinwuchs, keine zugelassene Behandlung in Europa. (2) (12)

2.2.3.3 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Bei dieser Variante kommt es zur Verlangsamung des Wachstums und zu einer Verzögerung des Pubertätsbeginns. Dies kann bei bis zu 3% aller Kinder (kleinwüchsig, hochwüchsig, normalwüchsig) im Laufe des Wachstums auftreten. (2) (12)

Die endgültige Diagnose kann erst nach Eintritt einer späten, aber normal verlaufenden Pubertät gestellt werden. Die Kontrolluntersuchungen sollten die Pubertätsentwicklung regelmäßig mitdokumentieren und erst nach Erreichen der vollen Geschlechtsreife beendet werden. Vor Abschluss der Pubertät ist die KEV nur eine Verdachtsdiagnose, da differentialdiagnostisch immer auch Formen des hypogonadotropen Hypogonadismus in

Betracht gezogen werden sollten. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden kann schwierig sein. In vielen Fällen kann aber die Familienanamnese wegweisend sein, da häufig Familienmitglieder (Geschwister, Eltern, Verwandte) anamnestisch ebenfalls eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung hatten. (2) (12)

Das Menarchenalter der Mutter hat den größten Vorhersagewert für den Pubertätseintritt der Tochter, während für Söhne die positive Familienanamnese auf KEV (egal ob mütter- oder väterlicherseits) die Wahrscheinlichkeit erhöht, später zu pubertieren.

Die Patient*innen erreichen immer den ihnen bestimmten genetischen Zielbereich, für betroffene Jungen ist dieser jedoch häufig im unteren Bereich. Für betroffene Mädchen liegt dieser dahingegen in einer höheren Erwachsenengröße.

In der Diagnostik fallen vor allem das retardierte Knochenalter und der lang präpubertäre Hormonspiegel auf. Es kommt außerdem zum Knick in der Perzentilenkurve, da der normalerweise eintretende Wachstumsschub in der Pubertät, wie er bei gleichaltrigen auftritt, bei diesen Kindern ausbleibt. (2) (12)

Für Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung können konventionelle Wachstumskurven nicht verwendet werden – da diese sich auf einen normalen pubertären Wachstumsschub beziehen. Dafür gibt es von Tanner u. Davies (1985) spezifische Wachstumskurven für nordamerikanische Kinder und Jugendliche mit verzögerter pubertärer Reifung. Diese Wachstumskurven dienen dazu, Kinder mit pathologischen Wachstumsgeschwindigkeit zu identifizieren, die weiterführende Diagnostik benötigen. Denn bei diesen ist die pathologische Wachstumsgeschwindigkeit nicht allein durch die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung erklärbar. Eine Indikation für weitere Diagnostik stellt eine Differenz von – 1 SDS der Vergleichsgruppe von Tanner u. Davies (1985) dar. (2) (12)

Therapie

Eine Therapie ist nicht notwendig, es kann jedoch bei starkem Leidensdruck eine kurzzeitige Therapie mit Androgenen für Jungen und Östrogenen für Mädchen in Betracht gezogen werden. Für Jungen ist Testosteron-Enantat zugelassen, welches die pubertäre Reifung und ein beschleunigtes Wachstum induziert. Für Mädchen kann zur Pubertätsinduktion Estradiolvalerat verabreicht werden. (2) (12)

2.2.4 Pathologische Varianten

2.2.4.1 Intrauterine Wachstumsretardierung

Bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung (intrauterine growth restriction = IUGR) liegt eine Störung des fetalen Wachstumsprozesses vor, welches zu vermindertem Wachstum führt. Die Folge daraus ist meistens ein Neugeborenes mit Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. Diese Neugeborenen sind somit zu klein für ihr entsprechendes Gestationsalter und werden in der Pädiatrie als SGA-Kinder (SGA = small for gestational age) bezeichnet. Die Unterscheidung zwischen IUGR und SGA ist wichtig, da nicht alle SGA-Kinder eine intrauterine Wachstumsretardierung hatten. SGA wird allein durch das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile definiert. Somit stellt intrauterine Wachstumsretardierung nur eine Untergruppe aller SGA-Kinder dar, deren Hypotrophie durch eine Störung des intrauterinen Wachstumsprozesses erklärbar ist. (2) (9) (12)

Es gibt eine Vielzahl von Gründen, die zur intrauterinen Wachstumsretardierung führen können. Es kann zwischen mütterlichen, fetalen und exogenen Ursachen differenziert werden.

Die zwei wichtigsten mütterlichen Faktoren in Industrieländern sind die Plazentainsuffizienz und der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus. Beides führt zu einer verminderten placentaren Durchblutung und damit einhergehend zu einer verminderten Bereitstellung von Sauerstoff und wichtigen Nährstoffen (Kohlenhydrate, Fette und Proteine) für den Feten. In Entwicklungsländern sind zudem Fehl- und Mangelernährung sowie Infektionen während der Schwangerschaft wichtige Ursachen der intrauterinen Wachstumsretardierung. (2) (9) (12)

Zu den fetalen Ursachen gehören unter anderem chromosomale Aberrationen wie Trisomie 13, 18 und 21 und auch das Ullrich-Turner Syndrom.

Zu den exogenen Faktoren zählen z.B. Substanzmissbrauch oder vermehrte Schadstoffbelastung während der Schwangerschaft. (2) (12)

Klinische Symptome

Bei durch Plazentainsuffizienz induzierten intrauterinen Wachstumsretardierung ist das Längen- und Schädelwachstum weitgehend erhalten, jedoch besteht ein ausgeprägtes Untergewicht. Dies hat eine deutliche Verminderung des subkutanen Fettgewebes zur Folge. Die Neugeborenen wirken „greisenhaft“ und dehydriert, die Hautfalten lassen sich nur

langsam verstreichen. Kardinalsymptome, die auf eine intrauterine Wachstumsretardierung hinweisen sind unter anderem: Ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, Hypothermie, Hypoglykämie und gesteigerte Auslösbarkeit der Muskeleigen- und Fremdre reflexe. (9)

Verlauf

Die meisten Kinder holen in den ersten Lebensjahren das fehlende Gewicht auf und wachsen entlang der genetischen Zielperzentile weiter. Tritt bis zum 4. Lebensjahr kein Aufholwachstum ein, ist das eine Indikation für eine rekombinante Wachstumshormontherapie. Dies betrifft etwa 15% der SGA-Kinder. Die Indikationen für die rekombinante Wachstumshormontherapie bei SGA-Kind mit Kleinwuchs sind:

- Geburtslänge und/oder -gewicht < -2 SDS
- Körperhöhe $< -2,5$ SDS und < -1 SDS bezogen auf die genetische Zielgröße
- Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS
- Alter > 4 Jahre

Die Behandlung erfolgt mit supraphysiologischen Dosen, da kein Wachstumshormonmangel vorliegt. Der Effekt der Therapie kann sehr unterschiedlich ausfallen, daher ist es notwendig, die Fortführung der Therapie von einem messbaren Erfolg abhängig zu machen. Falls keine signifikante Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit eintritt, sollte die Therapie beendet werden. (2) (9) (12)

2.2.4.2 Wachstumshormon-Mangel

Ein Großteil des Hypophysenvolumens besteht aus HGH-produzierenden Zellen. Ist die Hypophyse von einer Raumforderung betroffen, kommt es zu Störungen der HGH-Produktion. Dies führt zu Ausfällen der hypophysären Hormonachse. Im Kindesalter hat dies zunächst einen HGH-Mangel zur Folge. Bei schweren Störungen kann sich ein sekundärer Hypogonadismus und ein ACTH-Mangel anschließen. Auch andere Ursachen können zu einem HGH-Mangel und in weiterer Folge zu Kleinwuchs führen. Zum Beispiel führt eine Bestrahlung der Hypophyse mit > 40 Gy zu einer langsam fortschreitenden Hypophyseninsuffizienz und dadurch zur verminderten Bildung von HGH. Auch Schädel-Hirn-Traumen, morphologische Fehlbildungen der Hypophyse oder Infekte im zentralen Nervensystem können zu HGH-Mangel führen. Ein idiopathischer HGH-Mangel ist ebenso möglich. Die Häufigkeit, mit der ein Wachstumshormon-Mangel auftritt, variiert stark.

Schätzungen reichen von 1:4.000 bis 1:10.000, wobei das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist. (2) (9)

Klinische Symptome

Im Allgemeinen kann ein kleinwüchsiges Kind bei gleichzeitig vorhandenem gutem Ernährungszustand auf einen HGH-Mangel hinweisen. Weitere klinische Symptome hängen stark vom Alter und Schweregrad des HGH-Mangels ab. Bei Neugeborenen fällt der Mangel in erster Linie durch Hypoglykämien auf. Eine Wachstumsverminderung ist in diesem Alter noch nicht typisch, da das intrauterine Wachstum durch IGF-1 noch nicht über die hypophysäre HGH-Ausschüttung reguliert wird. Erst mit Ende des 1. Lebensjahres fallen diese Kinder durch eine pathologisch erniedrigte Wachstumsrate auf und werden somit kleinwüchsig. Kleinkinder können dann, zusätzlich zum Kleinwuchs, auch durch ein puppenartiges Gesicht mit prominenter Stirn, kleine Hände und Füße und stammbetonter Adipositas auffallen. (2) (9)

Diagnose

Die Diagnostik für einen Wachstumshormon-Mangel ist aufwendig und mit Nebenwirkungen belastet. Daher sollte die Indikation zur Testung streng gestellt werden. Wenn Allgemeinerkrankungen und eine Hypothyreose im Vorfeld ausgeschlossen worden sind und ein proportionierter Kleinwuchs mit verzögerter Knochenreifung (Skelettalter > 1 SD retardiert) und pathologische Wachstumsrate (siehe oben) vorliegt, sollte eine Testung erfolgen. (2) (9)

Bevor die aufwendigen HGH-Stimulationstests durchgeführt werden, sollte zunächst die Konzentration von IGF-1 und IGFBP-3 im Serum oder Plasma gemessen werden. Befinden sich die Werte > -1 SDS macht dies den Wachstumshormonmangel sehr unwahrscheinlich. Ist einer der beiden Werte < -1 SDS sollte eine Überprüfung der HGH-Sekretion erfolgen. Jedoch ist zu bedenken, dass auch andere Erkrankungen zu einer verminderten Konzentration von IGF-1 und IGFBP-3 führen können. Zum Beispiel: Hypothyreose, Hypogonadismus, KEV, akute oder chronische Mangelernährung, Adipositas oder schwere Leberfunktionsstörungen. (9) (12)

Zur Überprüfung der HGH-Sekretion stehen verschiedene standardisierte Stimulationstests zur Verfügung. Zu den am häufigsten verwendeten zählen der Arginin-Belastungstest, der Insulin-Hypoglykämie-Test und der Glukagon-Test. Zur Sicherung der Diagnose sollen

immer zwei Wachstumshormonstimulationstests mit unterschiedlichen Testsubstanzen an zwei verschiedenen Tagen erfolgen. Bei der Testung mit Insulin oder Glukagon sollte besondere Vorsicht gelten, da es zu schweren Hypoglykämien kommen kann. Deswegen wird auch bei Kindern unter 4 Jahren der Test nicht durchgeführt. Für Neugeborene und Säuglinge sind die Wachstumshormonstimulationstests nicht zugelassen.

Alternativ zu diesen Stimulationstests, kann auch die nächtliche Spontansekretion des Wachstumshormons gemessen werden. Eine einzelne basale Bestimmung von HGH ist nicht aussagekräftig, da es zu starken physiologischen Schwankungen der HGH-Konzentration kommt. Um die Schwankungen so gering wie möglich zu halten, sollte die Bestimmung morgens, nach mindestens 6 Stunden nächtlichen Fastens, beim ruhenden Kind durchgeführt werden. Ein partieller Wachstumshormonmangel liegt dann vor, wenn bei 2 aufeinanderfolgenden Tests der maximale HGH-Wert im Serum eine Konzentration von 8,0 ng/ml nicht überschreitet. Sind beide Werte unter 3 ng/ml spricht man von einem absoluten Wachstumshormonmangel. (29) (9)

Es gibt jedoch Ausnahmen, bei dem ein einzelner pathologischer Wachstumshormonstimulationstest ausreicht, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen. Dazu zählen unter anderem eine Aplasie der Adenohypophyse oder Zustand nach Resektion der Hypophyse.

Bei präpubertären Jungen im Alter ≥ 9 Jahren und bei präpubertären Mädchen im Alter ≥ 8 Jahren muss vor dem Wachstumshormonstimulationstest ein Priming (Vorbehandlung) mit Sexualsteroiden erfolgen.

Nach nachgewiesenem Wachstumshormon-Mangel muss eine Bildgebung, vorzugsweise durch Magnetresonanztomografie, der Hypophyse und Hypothalamus erfolgen, um vor Beginn der Therapie eine Raumforderung auszuschließen. (2) (9) (13)

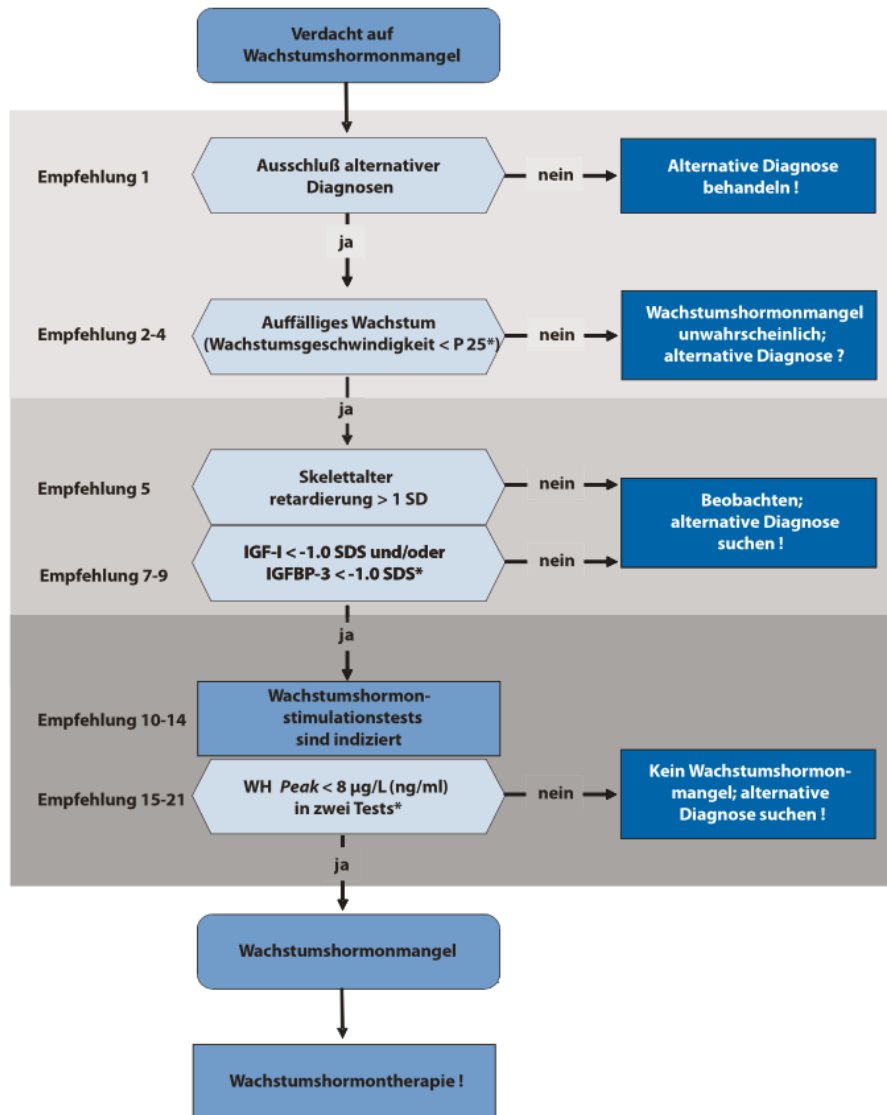


Abbildung 7: Algorithmus für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Wachstumshormonmangel aus: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie von Hiort O., Danne T. et al.

* Kinder mit KEV haben spezielle Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit und die IGF-1 und IGFBP-3-Werte. Der Wachstumshormon-Cut-off-Wert von 8 µg/L (ng/ml) gilt für diese Gruppe nur nach Priming mit Sexualsteroiden.

Therapie

Seit 1986 wird zur Behandlung eines hypophysären Kleinwuchses rekombinant erzeugtes Wachstumshormon rhHGH verwendet. Davor wurden bereits mit aus Leichen extrahiertes HGH Behandlungserfolge erzielt – bis Fälle einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung bei den damit behandelten Kindern im Jahre 1985 auftraten. (2) (9)

Die heutige Therapie mit rhHGH erfolgt durch tägliche Injektion in das subkutane Fettgewebe des Oberschenkels, Hüfte oder Bauchdecke mit einer Dosis von 0,025 – 0,035 mg/kg KG. Die Injektion soll abends durchgeführt werden, um die physiologisch auftretende

nächtliche Sekretionssteigerung von HGH nachzuahmen. Nach Beginn der Therapie kommt es im 1. Behandlungsjahr zu einem beeindruckenden Aufholwachstum. Die Wachstumsgeschwindigkeit verdoppelt sich bei den meisten Patient*innen. Bei vermeintlichen Therapieversagen sollte die Compliance des Patienten bzw. der Patientin hinterfragt werden – wird die Therapie regelrecht durchgeführt, sollte die Diagnose in Zweifel gezogen werden. Wird keine befriedigende Wachstumsgeschwindigkeit unter der Therapie erreicht, kann die Dosis auf 0,03 – 0,035 mg/kg KG gesteigert werden. Der IGF-1-Spiegel muss dabei regelmäßig kontrolliert werden, ab einem Spiegel größer als + 2 SD zur Referenzgruppe muss eine Reduktion der Dosis erfolgen. (2) (9)

Nur selten kommt es zu Nebenwirkungen der Therapie, insgesamt ist das Medikament sehr sicher. Es kann aber unter anderem zu Hautirritationen im Bereich der Injektionsstelle und lokale Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Lösungsmittel kommen. Außerdem ist das Auftreten einer hypothyreoten Stoffwechsellaage während der Behandlung beobachtet worden. Durch regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenwerte kann man jedoch frühzeitig mit Thyroxin entgegengesteuern. Auch das Auftreten einer Epiphysiolysis capitis femoris ist bei Kindern mit rhHGH-Therapie häufiger anzutreffen. Laut Darendeliler et al. (2007) liegt die Wahrscheinlichkeit einer Epiphysiolysis capitis femoris bei Kindern mit rhHGH Therapie bei 1:1115, während die Inzidenz bei US-amerikanischen Kindern zwischen 9-16 Jahren laut Lehmann et al. (2006) nur bei 1:10.000 liegt. Auch Langzeitfolgen bei erwachsenen Patient*innen, welche die Therapie teilweise bereits seit Jahrzehnten hinter sich haben, wurden durch eine Studie (SAGhE-Konsortium, safety and appropriateness of growth hormone treatment in Europe, mit 25.000 untersuchten Patient*innen) untersucht. Diese ergab, dass die Mortalität zur Normalbevölkerung nicht erhöht ist. (2) (9)

2.2.4.3 Hypothyreose

Eine erworbene Hypothyreose, aber auch eine angeborene primäre Hypothyreose, kann eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit und somit Kleinwuchs verursachen. Da eine angeborene Hypothyreose in der Regel durch das Neugeborenen Screening diagnostiziert wird, wird hier primär auf die erworbene Hypothyreose eingegangen.

Die häufigste Ursache für eine erworbene Hypothyreose im Kindesalter ist eine autoimmunvermittelte Entzündung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis). Hierbei werden Thyreozyten durch körpereigene T-Zellen zerstört. Dies resultiert in einer fortschreitenden Fibrosierung der Schilddrüse und in weiterer Folge zum Hormonmangel.

Dieser Hormonmangel im Kindesalter führt zur Verzögerung aller physiologischen Reifungsprozesse. Dazu zählen die Verzögerung der Myelinisierung des zentralen Nervensystems, Knochenreifungsverzögerung, Wachstums- und Pubertätsverzögerung. (2) (9)

Diagnostik

Im Labor ist ein erhöhter TSH-Spiegel und ein verringerter fT3- und fT4-Spiegel sichtbar. Bei Verdacht auf eine Hashimoto-Thyreoiditis erfolgt zusätzlich die Bestimmung von TPO-Antikörpern und TG-Antikörpern. Zusammen mit einem typischen Ultraschallbefund (knotenförmige, zentral hyperechogene Bezirke) wird die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis bestätigt.

(2) (8)

Therapie

Die Therapie erfolgt mit L-Thyroxin (L-T4) als Monotherapie. Bei gesicherter Diagnose erfolgt eine lebenslange Substitutionstherapie, wodurch regelmäßige Kontrollen bei einem pädiatrischen Endokrinologen notwendig werden, um die Dosis fortlaufend an das Gewicht des Kindes anzupassen. (2) (8)

2.2.4.4 Allgemeinerkrankungen und onkologische Grunderkrankungen

Die meisten Kinder mit konsumierenden Grunderkrankungen haben chronische Gedeih- und Wachstumsstörungen. Es kommt zudem zu einer Verzögerung der Knochenreifung und Pubertätsbeginn. Zu diesen Grunderkrankungen zählen unter anderem: zyanotische Herzvitien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie), Asthma bronchiale, Mukoviszidose. In manchen Fällen ist die Wachstumsstörung das erste und lange Zeit einzige Symptom der zugrundeliegenden Grunderkrankung, was die Diagnose erschwert. Deshalb wird bei undefinierbarem Kleinwuchs empfohlen, eine laborchemische Routineuntersuchung zur Abklärung durchzuführen. Welche Routineparameter hierbei erhoben werden, wurde bereits unter „Diagnostisches Vorgehen“ (siehe Tabelle 7) beschrieben. (2)

2.2.4.5 Genetische Erkrankungen

2.2.4.6 Ullrich-Turner-Syndrom

Es gibt eine Vielzahl von genetischen und syndromalen Erkrankungen, die zu Kleinwuchs führen können. Mit einer Inzidenz von 1:2000 ist das Ullrich-Turner-Syndrom davon das Häufigste. Beim Ullrich-Turner-Syndrom kommt es in 50% der Fälle zum Fehlen eines X-Chromosoms und führt damit bei Mädchen zu einem 45, X Karyotyp. Es kann aber auch zu einem Geschlechtschromosom-Mosaik kommen, wobei ein strukturell fehlerhaftes X-Chromosom vorhanden ist. Der Kleinwuchs entsteht durch das Fehlen des SHOX-Gens, der auf dem (fehlenden oder fehlerhaften) Geschlechtschromosom codiert ist. Das SHOX-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des X- und Y-Chromosoms (Xp22.33) und steht für Short stature homeobox gene. Ein Gen, das wichtig in der Embryonalentwicklung und Organisation des Körperbaus ist. Ist das SHOX-Gen in nur einem Geschlechtschromosom vorhanden spricht man von einer SHOX-Haploinsuffizienz, was ein vermindertes Wachstum zur Folge hat. Nicht nur das führt zum Kleinwuchs beim Ullrich-Turner-Syndrom, sondern auch die Aneuploidie selbst, welches die Zellproliferation und das allgemeine Wachstum hemmt. (2) (9)

Klinische Symptome:

Durch das Fehlen des zweiten X-Chromosoms kommt es bei Mädchen zur folgenden Trias: Kleinwuchs, Gonadendysgenese mit ovarieller Insuffizienz und verschiedenen, typischen Minoranomalien. Zu den möglichen Minoranomalien zählen Ptosis, ein tiefer Haaransatz im Nacken, ein kurzer Hals, Thoraxdeformitäten (z.B. Schildthorax), tiefsitzende Ohren und verschiedene Nageldysplasien. Auch eine Aortenisthmusstenose ist ein gefürchtetes Symptom des Ullrich-Turner-Syndroms. (2) (9)

Wichtig ist aber, dass Kleinwuchs das häufigste klinische Symptom beim Ullrich-Turner-Syndrom sein kann und meist auch das einzige bis zum Ausbleiben der Pubertätsentwicklung. Die Mädchen kommen meist mit einer normalen Geburtslänge zur Welt, wachsen aber im Kleinkind- und Schulkindalter immer langsamer, sodass sie diskret unter die Normalperzentile absinken. Bei ca. 80% der Mädchen muss die Pubertät mithilfe von Östrogenen eingeleitet werden. Auch nach Einleitung der Pubertät ist der pubertäre Wachstumsschub im Vergleich zu gesunden Mädchen um 5 – 10 cm verringert. Es ist eine Endgröße von ca. 145cm möglich, was 3 SD unter der normalen Referenzpopulation liegt. (2) (9)

Diagnostik

Labordiagnostisch liegt ein hypergonadotroper Hypogonadismus vor. (Östrogene erniedrigt, LH und FSH erhöht). Zur endgültigen Diagnose wird eine Chromosomenanalyse durchgeführt. (9) (10)

Therapie

Für die Therapie ist rhHGH zugelassen. Die Behandlung erfolgt mit supraphysiologischen Dosen, im Regelfall zwischen 45 – 50 µg/kg KG pro Tag. Die Therapie kann die Endgröße um 5 – 7 cm verbessern, jedoch profitieren nicht alle Patientinnen davon. (2) (9)

2.2.4.7 Noonan Syndrom

Beim Noonan Syndrom handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Häufigkeit von 1:2000 Neugeborenen. Über Mutationen in verschiedenen Genen führt das Syndrom zu äußeren und inneren Fehlbildungen.

Klinische Symptome:

Eine typische Fazies mit weit auseinanderstehenden Augen, hängenden Augenlidern (Ptosis) und tiefsitzenden Ohren. Eine Vielzahl an weiteren Symptomen kann zusätzlich auftreten, dazu zählen unter anderem:

- ein kurzer Hals
- ein breiter Nacken mit inversem Haaransatz
- Wachstumsverzögerungen und oder Kleinwuchs
- ophthalmologische Probleme (u.a. Strabismus, Keratokonus)
- breite Nasenflügel
- ausgeprägtes Philtrum (Einbuchtung in der Mitte der Oberlippe)
- kleiner Kiefer
- renale Probleme
- eine Trichterbrust
- Herzfehler (meist eine Pulmonalklappenstenose oder eine Kardiomyopathie)
- Vierfingerfurche

Die auftretende Symptomatik kann je nach Kind und Genmutation variieren und im erwachsenen Alter unauffälliger werden. Außerdem kann das Aussehen dieser Kinder Ähnlichkeiten zum Ullrich-Turner-Syndrom haben. (8)



Abbildung 8: typisches Erscheinungsbild beim Noonan Syndrom: weit auseinanderstehende Augen, breite Nasenflügel, ausgeprägtes Philtrum, kleiner Kiefer, nach hinten gekippte, tief ansetzende Ohren, kurzer Hals, tiefe Nackenhaargrenze, schmaler Thorax; Bild aus: Pädiatrie von Speer C., Gahr M.

Diagnostik:

Eine Blickdiagnose ist möglich, wenn die typische Fazies (wie oben beschrieben) in Kombination eines Herzfehlers vorhanden sind. Ansonsten kann eine molekulargenetische Untersuchung zur Sicherung der Verdachtsdiagnose notwendig sein. Es sind noch nicht alle ursächlichen Mutationen bekannt, in etwa 90% der Fälle liegt aber eine Mutation im RAS/RAF/MAPK-Signalweg vor. Dabei ist in etwa der Hälfte der Patient*innen mit Noonan-Syndrom die Mutation im PTPN11-Gen (12q24.1). Für weitere 10-20% ursächlich ist eine Mutation im SOS1-Gen (2p21-p22).

Es ist auch möglich, dass es trotz klinischer Diagnose keine molekulargenetischen Auffälligkeiten gibt – dies lässt darauf schließen, dass es noch weitere, bis jetzt unbekannte, Gene gibt, die für dieses Syndrom ursächlich sind. (8)

Therapie:

Es gibt lediglich eine symptomorientierte Therapie – vor allem die chirurgische Operation der Herzfehler in den ersten Lebensjahren steht hierbei im Vordergrund. Auch eine Frühförderung oder zusätzliche Betreuung hinsichtlich möglicher mentaler

Einschränkungen kann notwendig werden. Bezüglich des Kleinwuchses kann mithilfe einer rhHGH-Therapie ein Größenzugewinn von bis zu 1 SDS erreicht werden. (8) (9)

2.2.5 Auswirkungen und Folgen

Es gibt zwar zahlreiche Ursachen für Kleinwuchs, eines haben aber alle Ursachen gemeinsam. Die Betroffenen sehen sich aufgrund ihrer Größe permanent vor neue Herausforderungen gestellt und sehen sich mit sozialer Benachteiligung konfrontiert. Die psychosozialen Probleme, die sich dadurch ergeben, sind weitreichend.

Als Pädiater und Pädiaterin ist es daher umso wichtiger, die richtige Diagnostik einzuleiten und passende Therapieoptionen zu ermöglichen. Aber nicht immer ist dadurch eine Verbesserung der Endgröße zu erreichen. Deswegen sollte auch an begleitender psychosozialer Unterstützung für Betroffene und Angehörige frühzeitig gedacht werden. (15)

Die Lebenserwartung von Kleinwüchsigen ist nicht beeinträchtigt. Ist der Kleinwuchs das Symptom von einer zugrundeliegenden Erkrankung, hängt die Prognose von dieser ab. (2) Kleinwuchs ist zudem keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft. Diese kann unter einer guten kompetenten Betreuung während Schwangerschaft und Geburt bedenkenlos erfolgen. (14)

2.3 Einblick in aktuelle Studien

Bisherige Studien in Europa, Indien und anderen Ländern zeigen, dass Normvarianten wie Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und familiärer Kleinwuchs einen hohen Anteil an zugrundeliegenden Ursachen für bei Kleinwuchsabklärung ausmachen. Eine Übersicht über die prozentuelle Verteilung der häufigsten Enddiagnosen in ausgewählten internationalen Studien ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich der Enddiagnosen mit Studien aus Pubmed

Studie	Anzahl (n)	KEV und fam. KW (%)	HGH-Mangel (%)	Turner Syndrom (%)	Skelettdysmorphie (%)
Lindsey R et al. (24) Utah, USA 1994	555	80	2.5	1.5	
Moayeri H et al. (25) Iran 2004	426	47	23.4	4.5	
Bhadda SK et al. (26) Indien 2003	352	15.9	7.4	7.4	
Colaco P et al. (27) Indien 1991	200	20.5	19.5	7.4	
Shazia K et al (20) Pakistan 2014	100	30.1	13	3	
Majcher A et al (19) Polen 2009	1314		18,7	9,4	
Knoop U et al (21) Deutschland 1989	306	68,3	3,9		
Essaddam L et al (22) Tunesien 2020	179	5	43	4,4	6,2
Shu SG et al. (23) Taiwan 2002	655	53,9	7,9	1,4	2,3

Die Suche nach vergleichbaren Studien gestaltete sich schwierig: Fallzahlen variieren stark, die Diagnosekriterien sind nicht in allen Arbeiten ident und durch die regionalen Unterschiede ergeben sich inhaltliche Differenzen.

Dies führt unter anderem zu erheblichen Schwankungen in der prozentuellen Verteilung und erschwert direkte Vergleiche. Dennoch zeichnet sich ein klarer Trend ab: Normvarianten wie Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und familiärer Kleinwuchs dominieren (oft über 50%), während endokrine Ursachen (HGH-Mangel) seltener sind und das Turner-Syndrom durchgängig eine Rarität darstellt. Diese Verteilung deckt sich auch mit den Erkenntnissen der Fachliteratur. (1-5) (7)

Auffallend ist ebenso, dass es keine rezenten Studien zu diesem Thema gibt. Dies ist vor allem im Hinblick auf die starken Fortschritte im Bereich der genetischen Diagnostik im Rahmen der Abklärung des Kleinwuchses erwähnenswert.

Mit der internationalen Studienlage als Hintergrund erfolgt nun im nächsten Abschnitt die retrospektive Datenanalyse des Grazer Patientenkollektivs. Die vorliegende Arbeit soll somit die Datenlage ergänzen, indem sie rezente, regionale, standardisierte Daten für den deutschsprachigen Raum liefert.

3 Hintergrund, Aufbau und Methodik

Die Diplomarbeit dient zur Erhebung der Diagnosen von Patient*innen, die aufgrund des Symptoms „Kleinwuchs“ im Jahre 2022 – 2023 an der Ambulanz für pädiatrische Endokrinologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde vorstellig wurden. Ziel ist es, die Häufigkeiten der verschiedenen Ursachen genauer zu untersuchen.

Die Untersuchungen, Diagnosestellungen und Therapien wurden in der Ambulanz für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz unternommen. Die Erstvorstellung aller Patient*innen erfolgte innerhalb der Jahre 2022 – 2023, je nach Kleinwuchsursache wurden die Patient*innen in regelmäßigen Abständen ambulant betreut. Insgesamt erfolgte eine ambulante Erstvorstellung von 271 Patient*innen aufgrund der Zuweisungsdiagnose „Kleinwuchs“. Die erhobenen Daten für die Auswertung stammen aus Arztbriefen, Laborbefunden und Röntgenaufnahmen, worauf über openMedocs zugegriffen wurde. Der Datenerhebung ging ein positiver Ethikkommissionsantrag voraus (EK-Nummer: 1009/2024).

3.1 Datenquelle

Bei der Datenquelle handelt es sich um eine vom Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation zur Verfügung gestellte Patientenliste mit Patientenummer, Geburtsdatum und Datum der Erstdiagnose. Die zur Erstellung benötigten Kriterien beinhalteten: Neuvorstellung im Jahre 2022 – 2023 in Bezug auf die unten angeführten ICD-Codierungen:

- R 62.8 Wachstumsstörung
- E 23.0 HGH-Mangel
- E34.3 Kleinwuchs
- E 30.0 KEV
- P 05.9 St.p. SGA
- Q 77-78 Ossäre Wachstumsstörungen

Anhand dieser Kriterien erfolgte über das Institut eine Filterung in der Medocs-Datenbank. Die resultierende Patientenliste wurde dann für die Datenerhebung zur Verfügung gestellt.

Folgende Zielgrößen wurden für die statistische Auswertung aus den Patientenbefunden entnommen:

3.2 Hauptzielgrößen

Die Hauptzielgrößen beinhalten folgende Parameter:

- Längen- und Gewichtsperzentilen
- Familiärer Zielbereich
- Knochenalter
- Laborwerte (IGF1 und IGF BP 3, HGH, TSH, fT3 und fT4, Gesamt-IgA und Transglutaminase))
- Genetische Untersuchungen

3.3 Nebenzielgrößen

Zu den Nebenzielgrößen zählen Parameter, die die Enddiagnose unterstützen und zur weiteren Exploration der Studienpopulation sowie Ursache und Behandlung der Erkrankungen dienen. Dazu zählen: SDS (Standard Deviation Score), Gestationsalter, Geburtsgewicht (g), Geburtslänge (cm), Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Verlauf der Therapie und Gabe von Wachstumshormonen.

3.4 Datenerhebung

Gewicht und Körpergröße wurde mithilfe von standardisierten Waagen und einem ebenfalls standardisierten Stadiometer gemessen. Die SDS-Werte wurden mit crescnet.org¹ berechnet. Die verwendeten Referenzwerte stammten aus der eigenen CrescNet-Datenbank (diese zeigen jedoch nur marginale Unterschiede zu anerkannten deutschen Referenzkurven nach Kromeyer-Hauschild et al. (2001)²). Die zur Berechnung der SDS-Werte benötigten Parameter beinhalteten: Geschlecht, Geburtsdatum, Messdatum, Körpergröße (in cm) und Gewicht (in kg).

Für die Bestimmung des Knochenalters wurde zunächst ein Röntgen der linken Hand angefertigt. Dieses Röntgenbild wurde dann durch die Fachärztin für Kinder- und

¹ <https://crescnet.org/wachstumsrechner.php?lang=de>

² <https://crescnet.org/wissenschaft.php?lang=de>

Jugendheilkunde, Zusatzfach pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, mit den Referenzaufnahmen nach Greulich und Pyle verglichen und das Knochenalter bestimmt. Der IGF-1-Wert stammt aus zeitnahen Laborbefunden (Abnahmetag direkt am Tag der Erstvorstellung in der endokrinologisch-pädiatrischen Ambulanz). Falls die entsprechenden Laborwerte bereits durch den niedergelassenen Kinderfacharzt bestimmt worden waren, wurden die Laborwerte aus dem niedergelassenen Bereich verwendet.

Um einen Vergleich des Geburtsgewichts zum Geburtsgewicht der Normalpopulation im Bezirk Graz zu ermöglichen, wurde mithilfe der Website Statcube.at eine Tabelle³ erstellt. Diese greift direkt auf die Daten der Statistik Austria zurück (16, 17). Sie beinhaltet das Geburtsgewicht von Kindern im Jahre 2022 – 2023 im Bezirk Graz.

Tabelle 9: Vergleichsdaten des Geburtsgewichts von Statistik Austria der Jahre 2022 und 2023

Berichtsjahr			2022		2023	
Geschlecht des Kindes			männlich	weiblich	männlich	weiblich
	Lebend-/Totgeburt	Geburtsgewicht in Gruppen				
	Lebendgeburt	bis unter 500 Gramm	-	1	1	-
		500 bis unter 1000 Gramm	9	5	12	4
		1000 bis unter 1500 Gramm	10	3	17	12
		1500 bis unter 2000 Gramm	23	19	24	32
		2000 bis unter 2500 Gramm	94	89	79	86
		2500 bis unter 3000 Gramm	310	411	328	418
		3000 bis unter 3500 Gramm	811	885	840	868
		3500 bis unter 4000 Gramm	736	519	698	501
		4000 bis unter 4500 Gramm	197	125	206	99
		4500 bis unter 5000 Gramm	14	9	30	13
		5000 bis unter 5500 Gramm	1	-	1	-

3.5 Diagnosekriterien

Kriterien für Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung:

Die Einteilung in KEV erfolgte bei stabil verlaufender Wachstumskurve < 3.Perzentile ohne Perzentilenknick und zusätzlich vorhandenen retardiertem Knochenalter.

Kriterien für familiären Kleinwuchs:

³ <https://statcube.at/statistik.at/ext/statcube/jsf/tableView/tableView.xhtml>

Eine Zuteilung zum Familiären Kleinwuchs erfolgte, wenn die Körpergröße des Kindes <3. Perzentile lag, die Wachstumskurve jedoch stabil war und zusätzlich die Endgröße im familiären Zielbereich lag (wobei sich der familiäre Zielbereich unter der Normalgröße befindet). Außerdem wurden im Rahmen der Abklärung Disproportionen, Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen und ein pathologischer IGF-1-Wert ausgeschlossen.

Kriterien für idiopathischen Kleinwuchs:

Idiopathischer Kleinwuchs ist eine Ausschlussdiagnose. Die Einteilung in diese Gruppe erfolgte, wenn die Patient*innen eine Größe <3. Perzentile hatten und Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, familiärer Kleinwuchs, Wachstumshormon-Mangel, internistisches Grundleiden, wie Zöliakie, ausgeschlossen wurden und zudem eine unauffällige genetische Diagnostik (Ausschluss von Turner Syndrom, SHOX-Gen-Varianten etc.) vorlag.

Kriterien für Wachstumshormon-Mangel:

Zur Diagnose eines HGH-Mangels waren zwei pathologische Wachstumshormon-Stimulationstests erforderlich. Bei auffällig erniedrigtem IGF-1-Wert wurde zunächst ein Argininbelastungstest durchgeführt; fiel dieser pathologisch aus, wurde zudem ein Insulinbelastungstest durchgeführt. Waren beide Tests pathologisch, wurden die Kinder dieser Diagnosegruppe zugeordnet.

Kriterien für Zöliakie:

Bei allen Patient*innen wurde ein Zöliakie-Screening mittels Bestimmung der Transglutaminase-Antikörper im Blut durchgeführt. Bei auffälligem Wert erfolgte eine Vorstellung in der gastroenterologischen Ambulanz, wo weitere Diagnostik und gegebenenfalls eine Diagnosestellung vorgenommen wurde.

Durchführung von genetischer Testung:

Eine genetische Abklärung wird bei Kleinwuchspatient*innen nicht routinemäßig durchgeführt, jedoch wird bei kleinwüchsigen Mädchen ein Karyogramm zum Ausschluss eines Turner-Syndroms erstellt. Eine genauere Abklärung wird dann in Erwägung gezogen, wenn organische oder hormonelle Ursachen (Zöliakie, Hypothyreose, HGH-Mangel) ausgeschlossen sind, beziehungsweise bei syndromalen Zeichen und disproportionierten Wachstum.

Bedeutung Längen-SDS:

Der SDS ist die Standardabweichung vom Mittelwert einer Referenzpopulation (siehe oben). Der Längen-SDS ist ein Maß dafür, wie stark die Körpergröße eines Kindes vom Durchschnitt gleichaltriger abweicht. Ein Längen-SDS von 0 bedeutet, dass das Kind genau im Durchschnitt seiner Altersgruppe liegt.

3.6 Statistische Auswertung

Patientenbezogene Daten wurden pseudonymisiert. Es erfolgte eine statistische Aufarbeitung der Daten mithilfe der Programme Microsoft Excel, Python und IBM SPSS Statistics. Zur grafischen Darstellung wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewendet. Bei numerischen Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet. Bezüglich des Knochenalters wurde zudem der Prozentanteil mit einer Abweichung von < 2 Jahren angegeben.

Das Alter der Kinder wurde zur übersichtlicheren Darstellung in Altersgruppen (mit Altersabständen von jeweils 2 Jahren) eingeteilt. Für spezifische Fragestellungen erfolgte die Einteilung in verschiedene ätiologische Subgruppen (KEV, familiärer Kleinwuchs, HGH-Mangel und genetischer Kleinwuchs).

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert. Namen oder andere Identifikatoren sind nicht Bestandteil der Auswertung.

4 Ergebnisse und deskriptive Statistik

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse auf die Frage dargestellt, welche Enddiagnosen sich bei Kindern mit Zuweisungsdiagnose „Kleinwuchs“ in den Jahren 2022 – 2023 in der päd. end. Ambulanz der Kinderklinik Graz ergeben. Zudem erfolgt eine Aufarbeitung der erhobenen Zielgrößen mit deskriptiver Statistik. Es wird ein Überblick über die verschiedenen Charakteristika der Enddiagnosen gegeben und auf bestimmte erhobene Parameter näher eingegangen.

4.1 Deskriptive Statistik

Für die statistische Auswertung sind 271 Patient*innen inkludiert. Davon waren 80 Patientinnen (29,5%) weiblich und 191 Patienten (70,4%) männlich. Im Jahr 2022 wurden 130 Patient*innen (48%) vorstellig und im Jahr 2023 141 Patient*innen (52%).

Tabelle 10: deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

	weiblich	männlich
Anzahl N (%)	80 (29,5%)	191 (70,4%)
Normvarianten (%)	75	83,7
Pathologische Varianten (%)	25	16,3
Durchschnittsalter bei Erstvorstellung (in Jahre) ± Standardabweichung	8,3 ± 3,4	9,2 ± 3,9
Median (in Jahre)[25.-75. Perzentile]	8,5 [5 – 11]	9 [5 – 13]
Längen SDS ± Standardabweichung	-2,17 ± 0,72	-1,89 ± 0,70
Median [25.-75. Perzentile]	- 2,15 [-2,68 - -1,67]	- 1,9 [-2,37 - -1,45]

Die Mädchen wurden im Schnitt 1 Jahr früher vorstellig als die Jungen. Bei den Mädchen gab es auch fast 10% pathologische Wachstumsvarianten und eine größere Wachstumsabweichung zur normalen Referenzpopulation.

4.2 Häufigkeiten der Enddiagnosen

Es folgt eine Übersicht über die ätiologischen Ursachen für den Vorstellungsgrund „Kleinwuchs“:

Tabelle 11: Aufschlüsselung der zugrundeliegenden Ursachen

Ätiologische Klassifikation:	%	N	N Weiblich	N Männlich
Normvarianten	81,2	220	60	160
KEV	65,7	178	36	142
Familiärer KW	12,5	34	19	15
Idiopathischer KW	1,1	3	2	1
Wachstum an der 10. Perzentile, mit Diskrepanz zur Fam. Zielgröße	1,5	4	2	2
Kyphose	0,4	1	1	0
Pathologische Varianten	18,8	51	20	31
HGH-Mangel	9,2	25	6	19
Partieller HGH-Mangel	7,4	20	3	17
Kompletter HGH-Mangel	1,8	5	3	2
Genetische Ursachen	8,5	23	13	10
Skelettdysplasie	2,6	7	5	2
Turner-Syndrom	1,1	3	3	0
Hypogonadotroper Hypogonadismus	0,7	2	1	1
SHOX-Mutationen	2,2	6	3	3
Andere	1,9	5	1	4
Zöliakie	1,1	3	1	2
Hypothyreose	0	0	0	0
Insgesamt	100	271	80	191

Es gab Fälle mit mehreren Enddiagnosen. Um eine strukturierte Klassifikation zu ermöglichen, wurden Mehrdiagnosen in der Tabelle 11 zu der vordergründigen Diagnose zugeteilt. Es gab 16 Kinder mit familiären Kleinwuchs sowie KEV (11 männlich, 5 weiblich), diese wurden dem familiären Kleinwuchs zugeteilt. Zudem gab es bei 9 Kindern mit KEV ein zusätzlich diagnostiziertes selektives Essverhalten und eine dadurch resultierende Gedeihstörung (6 männlich, 3 weiblich). Insgesamt gab es 5 Kinder mit neudiagnostizierter Zöliakie, davon wurden jedoch 2 Kinder dem familiären Kleinwuchs zugerechnet.

Interessanterweise wurde unter den Kleinwuchsabklärungen kein Kind mit Hypothyreose diagnostiziert. Es gab allerdings Kinder mit vorbekannter und behandelter Hypothyreose, bei Kindern mit KEV und HGH-Mangel.

Die häufigste genetische Ursache für Kleinwuchs war eine Mutation des SHOX-Gens- (3 männlich, 3 weiblich). Zu den weiteren genetischen Ursachen zählten ein Kind mit Noonan-Syndrom (1, männlich), sowie ein Kind mit 4 H Leukodystrophie (1, weiblich). Ein männliches Kind mit KGB-Syndrom (bei ANKRD11-Gen-Pathologie), ein männliches Kind mit Morbus Duchenne und ein männliches Kind mit Neurofibromatose Typ 1.

Bei 7 Kindern bestand eine Skelettdysplasie mit genetischer Grunderkrankung: 1 Kind mit Achondroplasie (1, weiblich), 4 Kinder mit Hypochondroplasie (1 männlich, 3 weiblich) und 2 Kindern mit Osteogenesis imperfecta Typ 4 (1 weiblich, 1 männlich).

4.3 Vergleich der Altersgruppen

Das Alter der Patient*innen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ist in der untenstehenden Abbildung mittels Altersgruppen in Jahren und aufgeteilt nach Geschlecht angeführt.

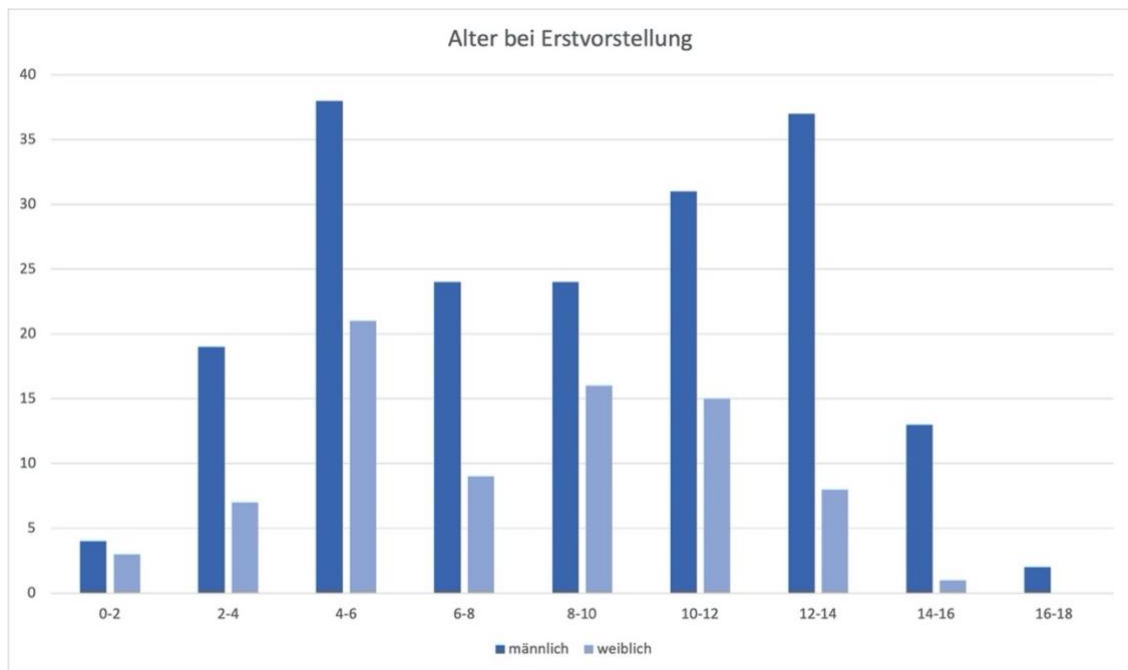


Abbildung 9: Alter bei Erstvorstellung in Jahren

Gut ersichtlich ist der zweigipflige Anstieg der Erstvorstellungen bei den männlichen Patienten in der Altersgruppe 4-6 Jahre sowie 12-14 Jahre. Bei den weiblichen Patientinnen gab es die meisten Erstvorstellungen im Alter von 4-6 Jahren.

Tabelle 12: Alter bei Erstvorstellung

Altersgruppen (in Jahre)	Männlich	Weiblich	Gesamt
0-2	4	3	7
2-4	19	7	26
4-6	38	21	59
6-8	24	9	33
8-10	24	16	40
10-12	31	15	46
12-14	37	8	45
14-16	12	1	13
16-18	2	0	2

Insgesamt wurden Kinder in der Altersgruppe 4-6 am häufigsten ambulant vorstellig. In den Altersgruppen 0-2 und 14-18 wurden nur ein sehr geringer Teil (22 Kinder, das entspricht 8,11% der Gesamtgruppe) der Kinder vorstellig.

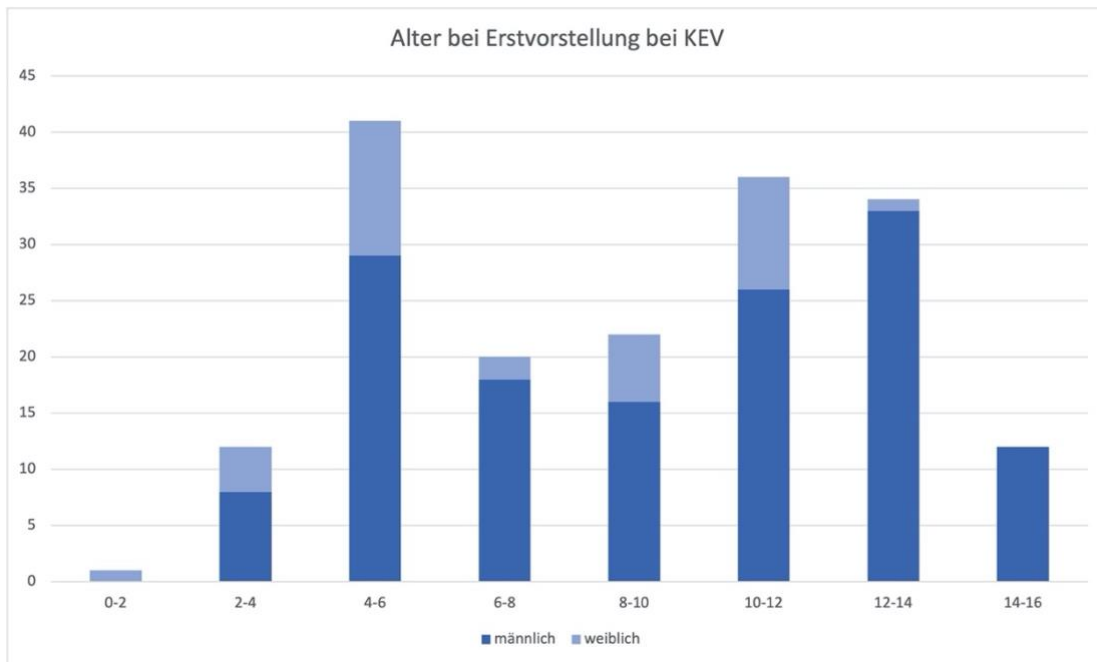


Abbildung 10: Alter in Jahren bei Erstvorstellung mit der Diagnose "KEV"

Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung wurden am häufigsten in der Altersgruppe 4-6 sowie 10-12 Jahre vorstellig. Da dies die größte Diagnosegruppe ist, zeigt die Grafik starke Ähnlichkeit zu der oben gezeigten Grafik aller Kleinwuchspatient*innen.

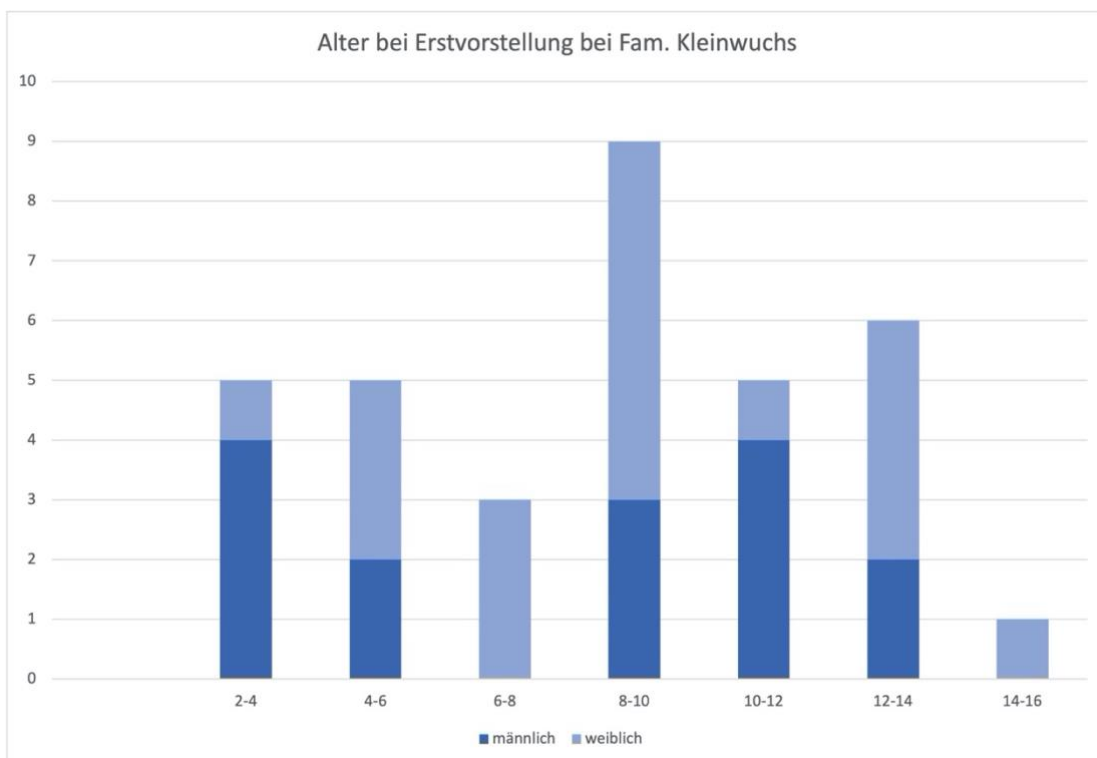


Abbildung 11: Alter in Jahren bei Erstvorstellung mit Diagnose "familiärer Kleinwuchs"

Kinder mit familiärem Kleinwuchs wurden am häufigsten in der Altersgruppe 8-10 ambulant vorstellig. Im Gegensatz zur KEV sind die meisten Kinder mit familiärem Kleinwuchs weiblich.

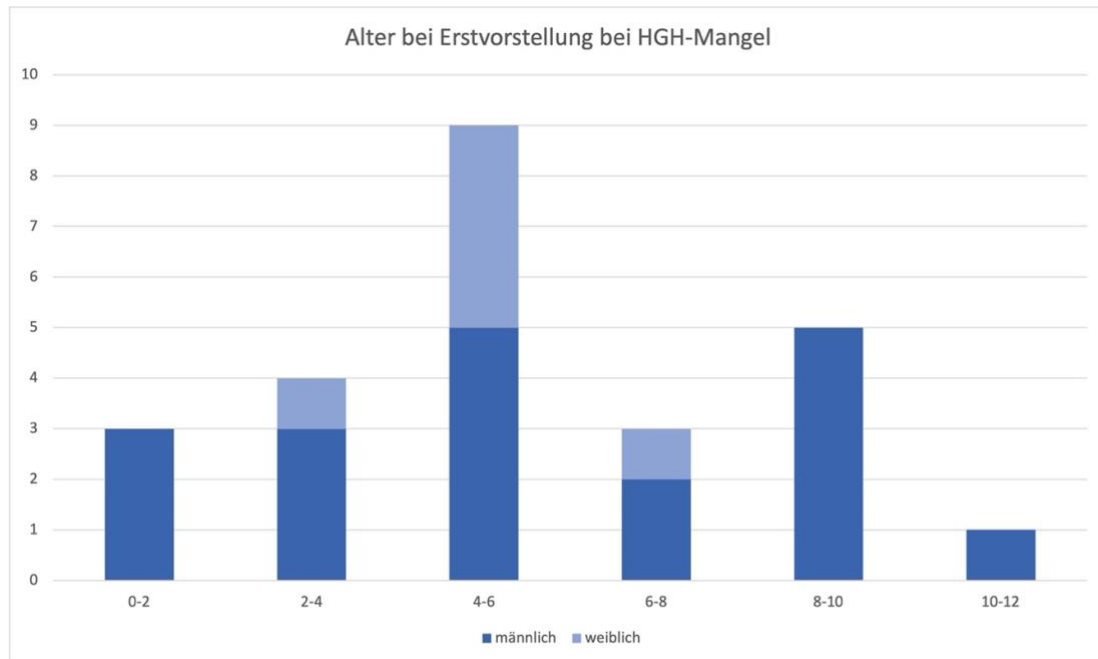


Abbildung 12: Alter in Jahren bei Erstvorstellung mit Diagnose „HGH-Mangel“

Ein HGH-Mangel war am häufigsten in der Altersgruppe 4-6. Vorwiegend zeigt sich wieder ein männliches Patientenkollektiv.

4.4 Häufigkeit der Genetischen Testung

Von den insgesamt 271 Kleinwuchspatient*innen erfolgte die genetische Testung bei 92 Kindern. Dies entspricht etwa einem Drittel (33,9%) der Gesamtgruppe. Die genetische Testung bestand aus einer SHOX-Gen-Analyse und dem Erstellen eines Karyogramms (ein Karyogramm wurde bei jedem kleinwüchsigen Mädchen erstellt), bei manchen Patient*innen wurde zudem ein Whole-Exom-Sequencing durchgeführt. Bei 24 Kindern wurde dadurch eine genetische Ursache des Kleinwuchses gefunden (8,9% der Gesamtgruppe). Bei den 2 Patient*innen (1 weiblich, 1 männlich) mit hypogonadotropen Hypogonadismus wurden jeweils eine Veränderung im GNRHR-Gen gefunden.

4.5 Durchgeführte Therapie

Genetische Erkrankungen:

Bei den zwei Jugendlichen (13 Jahre weiblich und 15 Jahre männlich) mit hypogonadotropen Hypogonadismus erfolgte eine Hormonersatztherapie mit Geschlechtshormonen. Bei dem Mädchen mit Estrogel und bei dem Jungen mit Testosteron. Die drei weiblichen Kinder mit Turner-Syndrom (alle präpubertär mit 3, 5 und 8 Jahren) bekamen ebenfalls eine Hormonersatztherapie mit rhGH.

Die 2 Kinder mit Osteogenesis imperfecta Typ 4 bekamen eine Therapie mit Bisphosphonaten.

Von den 5 Kindern mit disproportioniertem Kleinwuchs wurden 2 Kinder mit Vosoritid behandelt (1 Kind, 11 Jahre weiblich, mit Achondroplasie und 1 Kind, 2 Jahre weiblich, mit Hypochondroplasie). Bei dem Kind mit Hypochondroplasie handelte es sich hierbei um eine Off-label-Therapie.

Wachstumshormon-Mangel:

Von den 25 Patient*innen mit HGH-Mangel wurden 19 Kinder mit rhGH behandelt. Bei 4 Patient*innen wurde auf elterlichen Wunsch beschlossen, mit dem Therapiebeginn zu warten, da eine gute Wachstumsgeschwindigkeit gegeben war. Bei den übrigen 2 Patient*innen sind aufgrund eines Umzugs kein Therapieverlauf vorhanden.

Idiopathischer Kleinwuchs, Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und familiärer Kleinwuchs:

Beim idiopathischen Kleinwuchs, KEV und familiären Kleinwuchs erfolgte ein zuwartendes Verhalten. Die Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung wurden regelmäßig (ca. alle 6 Monate) zu Verlaufskontrollen in die pädiatrisch-endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik des Univ. Klinikums Graz bestellt. Bei den Kindern mit zusätzlichem selektiven Essverhalten erfolgte eine Empfehlung zur Ernährungsberatung und Kalorienanreicherung. Bei Kindern mit idiopathischen und familiären Kleinwuchs erfolgte eine Aufklärung der Diagnose, eine regelmäßige ambulante Betreuung erfolgte über den Kinderfacharzt.

Zöliakie:

Bei bestätigter Diagnose einer Zöliakie über die gastroenterologischen Ambulanz erfolgte die Empfehlung einer glutenfreien Ernährung.

4.6 Auswertung der Längen SDS-Daten

In der anschließenden Abbildung zeigt sich die Häufigkeitsverteilung der Längen SDS-Werte.

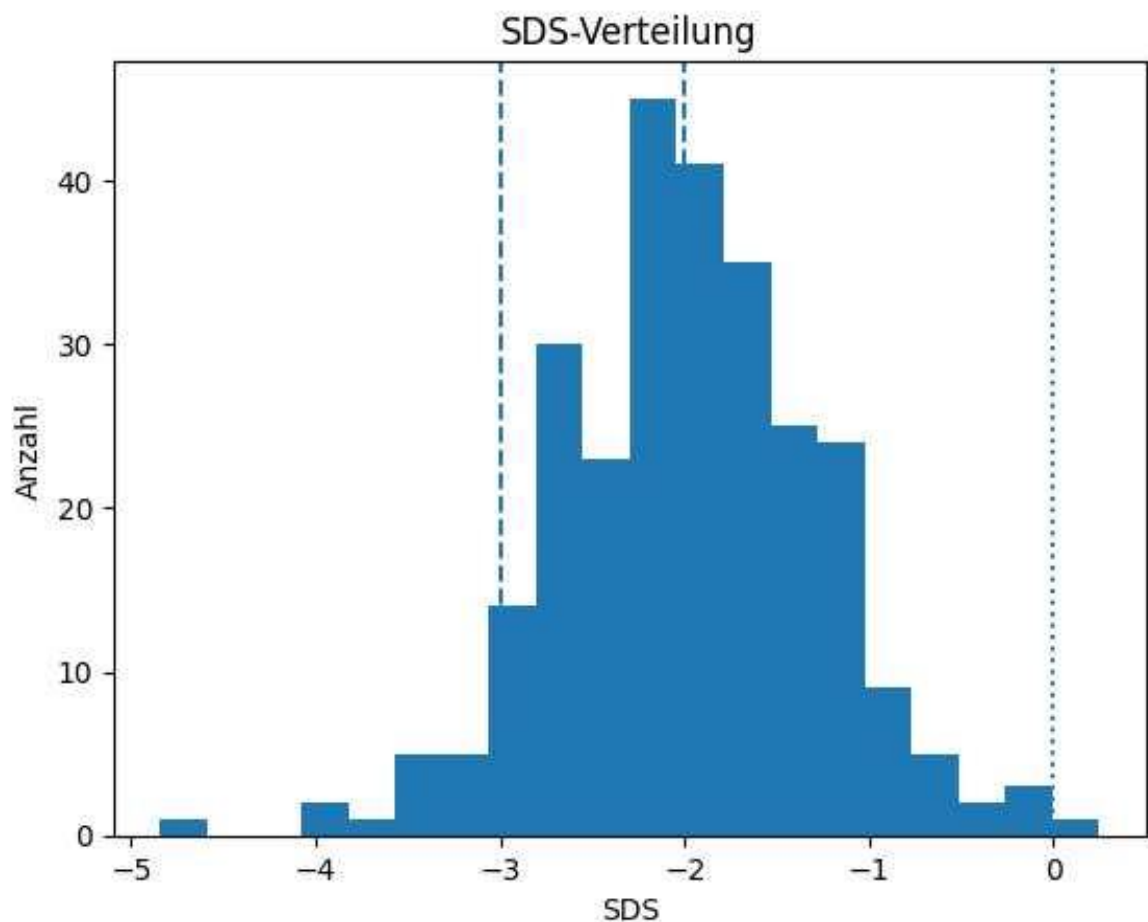


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Längen SDS-Werte

Die Verteilung der Längen SDS-Werte folgt in etwa einer Normalverteilung, der Mittelwert liegt bei ca. -2 SDS.

Die Werte liegen fast vollständig im negativen Bereich, es gab nur einen Ausnahmewert mit positivem SDS (11-jähriger Junge mit Diagnose „KEV“ mit einem SDS von 0,25).

Der Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigt sich in der untenstehenden Abbildung und Tabelle:

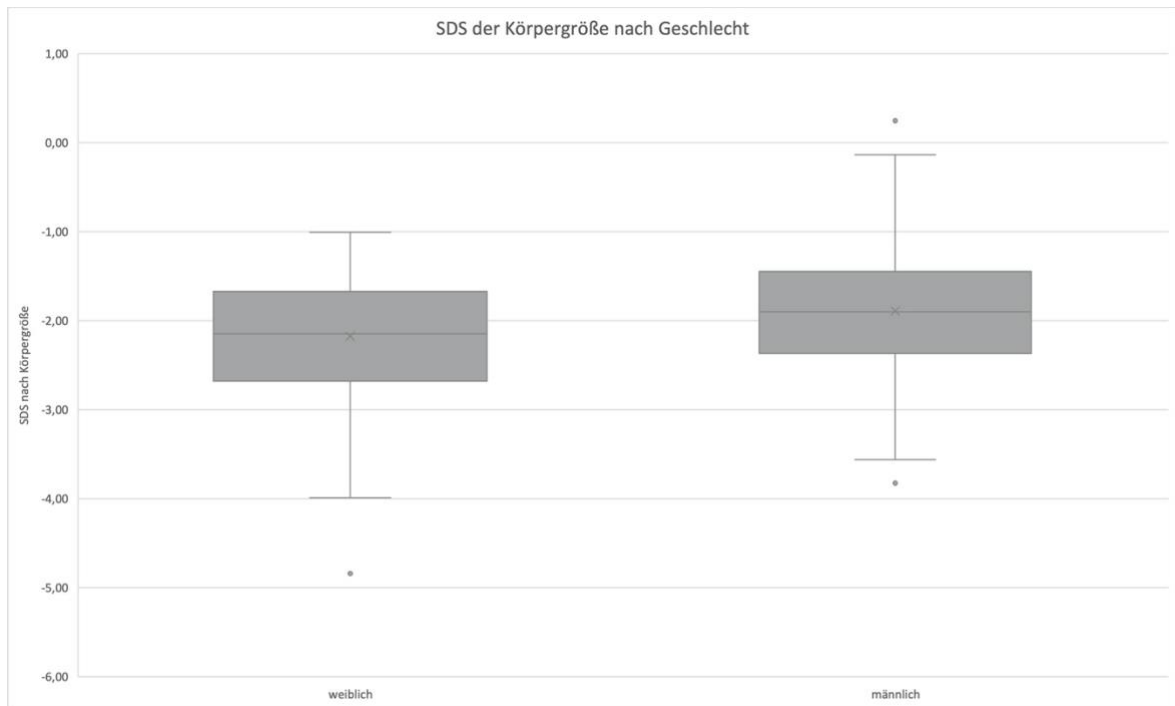


Abbildung 14: Geschlechtsunterschiede der Längen SDS-Werte

Tabelle 13: Statistische Parameter der Längen SDS-Werte

Statistische Parameter	Weiblich	Männlich
Mittelwert	-2,17	-1,89
Standardabweichung	0,72	0,70
Minimum	-1,01	0,25
Maximum	-4,84	-3,82

Das weibliche Patientenkollektiv zeigt einen deutlich niedrigeren mittleren Längen SDS. Dies ist erklärbar durch die bei weiblichen Kindern häufiger vorkommenden schwerwiegenderen Kleinwuchsursachen.

Nun folgt die Aufschlüsselung der Längen SDS-Werte gruppiert in Diagnosen:

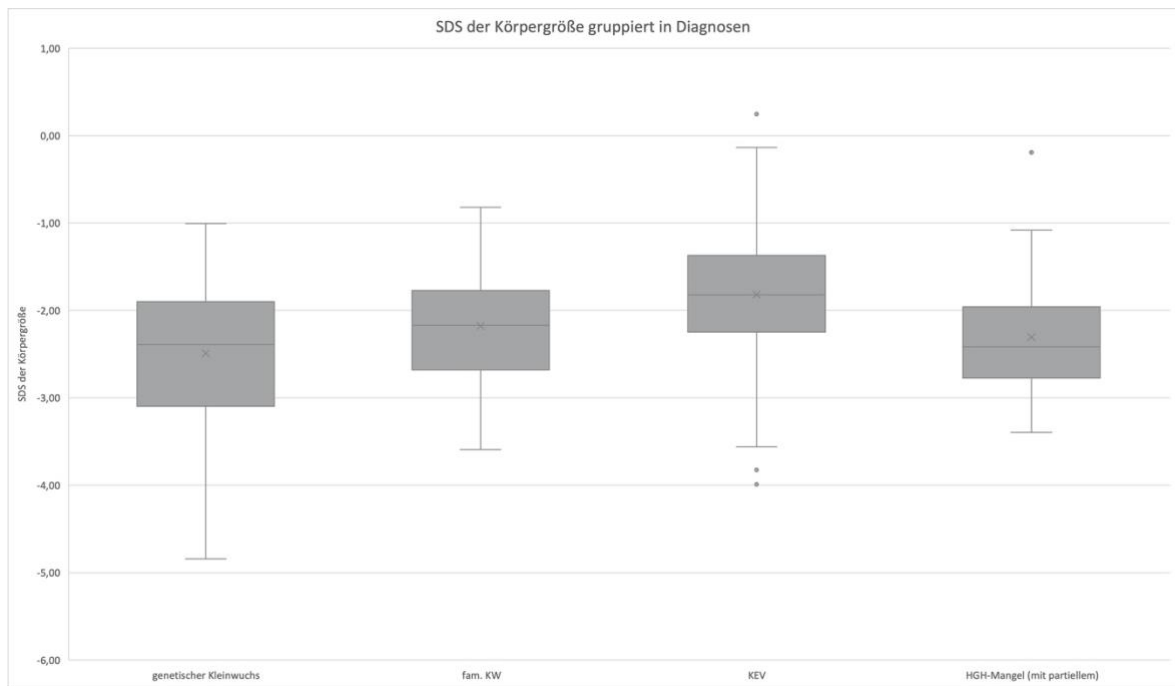


Abbildung 15: Längen SDS-Werte gruppiert nach Diagnosen

Tabelle 14: Statistische Parameter der Längen SDS-Werte in den Diagnosegruppen

Statistische Parameter	Genetischer Kleinwuchs	Fam. Kleinwuchs	KEV	HGH-Mangel
Mittelwert	-2,49	-2,18	-1,82	-2,31
Standardabweichung	0,82	0,64	0,67	0,70
Minimum	-1,01	-0,82	0,25	-0,19
Maximum	-4,84	-3,59	-3,99	-3,39

Deutlich sichtbar ist, dass der genetische Kleinwuchs im Durchschnitt die niedrigsten Längen SDS-Werte hat (-2,49 SDS). Zudem hat diese Gruppe auch die höchste Standardabweichung, also am meisten Streuung der Werte. Die Gruppe mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung hat dagegen den am mildesten ausgeprägten Kleinwuchs, mit mittleren Längen SDS von -1,82.

4.7 Knochenalter

Das Knochenalter wurde erhoben und die Differenz zum chronologischen Alter ermittelt. Die folgenden Werte beziehen sich auf die Abweichung zum chronologischen Alter (in Jahren). Bei 5 Patient*innen war keine Bestimmung des Knochenalters erfolgt. Aufgrund der kleinen Gruppengröße wurden die 3 Patient*innen mit idiopathischem Kleinwuchs, 4 Patient*innen mit Wachstum an der 10. Perzentile, sowie 3 Patient*innen mit Zöliakie und die Patientin mit Kyphose nicht inkludiert.

Somit wurden 4 Diagnosegruppen (KEV, familiärer Kleinwuchs, genetischer Kleinwuchs, HGH-Mangel) hinsichtlich der Abweichung des Knochenalters vom chronologischen Alter (in Jahren) untersucht. Für jede Gruppe wurde Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum berechnet, sowie der Patientenanteil, der eine Abweichung von weniger als -2 Jahre hat.

Zunächst folgt ein Vergleich zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 15: Geschlechtervergleich der Knochenalterabweichung

Geschlecht	n	Mittelwert (Jahre)	Min	Max	Std	< -2 Jahre (%)
männlich	183	-1,46	-7,0	1,0	1,07	17,49
weiblich	72	-0,70	-3,0	2,5	1,15	8,33

Jungen weisen unabhängig von der Diagnose eine stärkere Verzögerung des Knochenalters und einen höheren Anteil von Abweichungen <-2 Jahre auf als Mädchen.

Tabelle 16: Statistische Parameter zur Knochenalterabweichung in den Diagnosegruppen

Gruppe	n	Mittelwert (Jahre)	St. Abw.	Niedrigster Wert (Retardiert)	Höchstwert (Akzeleriert)	Anteil ≤ -2 J.
KEV	178	-1,38	0,90	-5,0	0,0	29,78%
weiblich	36	-1,17	0,75	-3,0	0,0	3,37
männlich	142	-1,43	0,92	-5,0	0,0	26,4
Familiärer Kleinwuchs	32	-0,33	1,20	-2,5	2,5	6,25%
weiblich	18	0,12	1,32	-2,5	2,5	3,12
männlich	14	-0,93	0,76	-2	1,0	3,12
Genetischer Kleinwuchs	21	-0,58	1,10	-2,5	2,0	19,04%
weiblich	11	-0,33	1,19	-2,5	2,0	4,76
männlich	9	-0,83	1,02	-2,5	0,0	14,29
HGH-Mangel	24	-1,46	1,04	-7,0	0,0	50%
weiblich	6	-1,39	0,91	-3	0,0	8,33
männlich	18	-1,46	1,04	-7,0	0,0	41,67

Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung zeigen eine deutliche Verzögerung des Knochenalters mit einem mittleren Wert von -1,38 Jahren. Bei Jungen ist die Verzögerung noch größer als bei Mädchen, 26,4% haben eine Verzögerung von mehr als 2 Jahren zum chronologischen Alter.

Beim familiären Kleinwuchs und genetischen Kleinwuchs zeigt sich hingegen eine geringere Verzögerung des Knochenalters, mit einer durchschnittlichen Verzögerung von nur -0,33 Jahren (familiärer Kleinwuchs) und -0,58 Jahren (genetischer Kleinwuchs).

Beim Wachstumshormon-Mangel zeigt sich die größte mittlere Differenz vom Knochenalter zum chronologischen Alter mit -1,46 Jahren. Die Hälfte dieser Kinder hat eine Retardierung von mind. 2 Jahren, ein großer Anteil davon männlich.

4.8 Geburtsgewicht der Kleinwuchspatient*innen

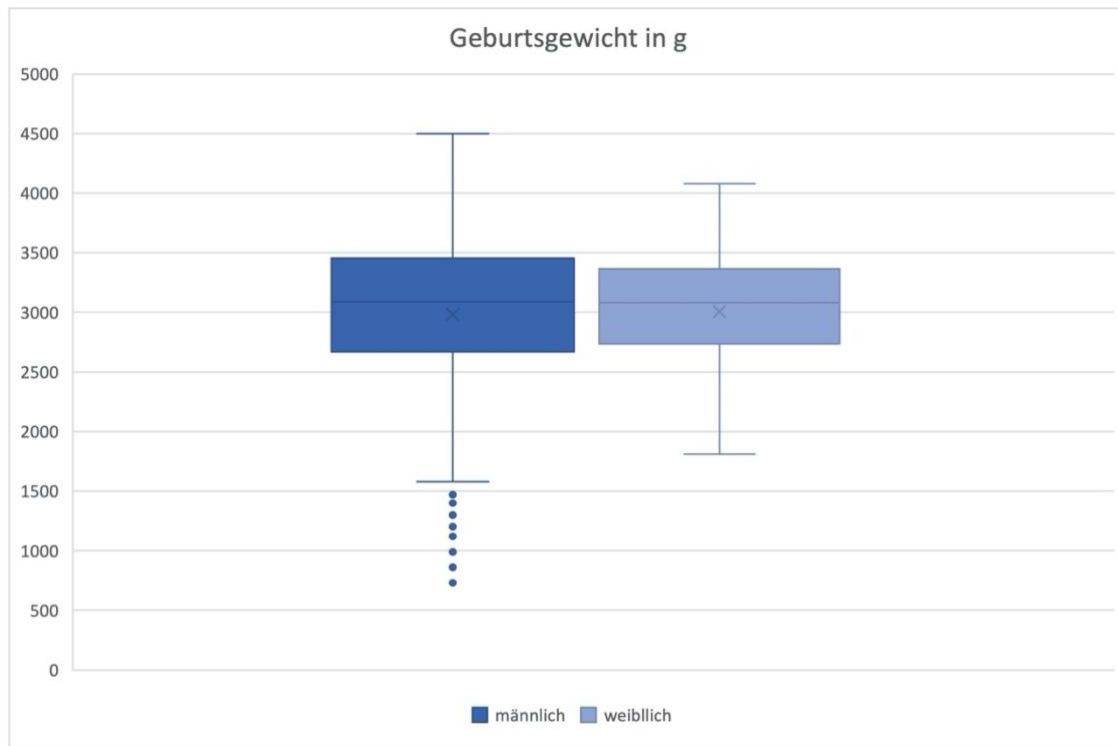


Abbildung 16: Geburtsgewicht in Gramm aufgeteilt in Geschlecht

Tabelle 17: Statistische Parameter des Geburtsgewichts der Kleinwuchspatient*innen

	Männlich (Gewicht in g)	Weiblich (Gewicht in g)
Median	3090	3080
Mittelwert	2982	3005
Standardabweichung	746	505
Minimum	730	1810
Maximum	4500	4080

Bei beiden Geschlechtern ist das mittlere Geburtsgewicht um die 3000g. Bei den männlichen Patienten zeigte sich eine höhere Streuung der Werte (Standardabweichung), da es 3 extrem Frühgeborene (29. SSW:1300g; 28. SSW:860g; 24.SSW 730g) und zwei sehr Frühgeborenes (30. SSW:990g; 31. SSW 900g) gab.

Es gab 1 weibliche, sehr frühgeborene Patientin (32. SSW:1810g).

Im Folgenden eine Tabelle mit dem Geburtsgewicht der Grazer Normalpopulation. Die Werte entstammen der Statistik Austria Website. Es erfolgte die Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung. Eine Berechnung des Medians, Minimums und Maximums konnte nicht erfolgen, da es sich bei der Tabelle von Statistik Austria um gruppierte Gewichtsdaten handelte.

Tabelle 18: Statistische Parameter des Geburtsgewichts der Normalpopulation Bezirk Graz

	Jahr 2022		Jahr 2023	
	Männlich (Gewicht in g)	Weiblich (Gewicht in g)	Männlich (Gewicht in g)	Weiblich (Gewicht in g)
Mittelwert	3401	3338	3418	3301
Standardabweichung	645	607	662	619

Das Geburtsgewicht der männlichen und weiblichen Patient*innen beträgt in der Normalpopulation um die 3400g für beide Geschlechter und beträgt somit um etwa 400g mehr als bei dem Kleinwuchspatientenkollektiv.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Enddiagnosen sich aus der Zuweisungsdiagnose "Kleinwuchs" bei Kindern ergeben, die im Jahr 2022 – 2023 an der pädiatrisch-endokrinologischen Ambulanz der Kinderklinik Universitätsklinik Graz erstvorstellig wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die anfängliche Verdachtsdiagnose in ein Spektrum verschiedener teils schwerwiegender Ursachen aufteilt, den Großteil der Ursachen machen mit 81,2% allerdings Normvarianten des Wachstums aus.

5.1 Vergleichende Erläuterungen und Interpretation der Ergebnisse im Kontext zur Fachliteratur

Enddiagnosen:

Die Häufigkeitsverteilung der zugrundeliegenden Ursachen für Kleinwuchs dieser Arbeit deckt sich mit dem aktuellen Wissensstand der Fachliteratur. Zu den häufigen Ursachen zählen mit Abstand die Normvarianten des Wachstums.

Seltenere Ursachen beinhalten endokrine Erkrankungen wie z.B. HGH-Mangel. Genetische Ursachen wie z.B. das Turner-Syndrom oder das Noonan-Syndrom sind eine Rarität.

Am ehesten vergleichbar sind die Daten dieser Diplomarbeit mit den Studien aus Deutschland 1989 (21) und Amerika 1994 (24). In der Studie aus Deutschland mit 306 Patient*innen waren Normvarianten zu 68,3% Ursache für Kleinwuchs und in Amerika mit 555 Patient*innen zu 80%. Bei der vorliegenden Diplomarbeit mit 271 Patient*innen bei 81,2%.

Die genetische Diagnostik hat sich allerdings in den letzten drei Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt. Insbesondere Whole-Exome-Analysen erleichtern inzwischen das Auffinden genetischer Ursachen erheblich. Leider konnten keine aktuellen Studien gefunden werden, die hierzu einen vergleichbaren Einblick in die Entwicklung der genetischen Diagnostik bei der Kleinwuchsabklärung gegeben hätten.

Altersgruppen:

Beim Vergleich der Altersgruppen wurde ersichtlich, dass es einen zweigipfligen Verlauf der Erstvorstellungen gibt. Die meisten Kinder wurden im Alter von 4-6 Jahren (59 Kinder) und 10-14 Jahren (91 Kinder) vorstellig.

Dies ist einerseits damit zu erklären, dass sich anfänglich abweichendes Wachstum bis zum 4. Lebensjahr normalisieren kann, eine Wachstumsabklärung vor dem 4. Lebensjahr ist durch dieses inhomogene Wachstumsmuster in den meisten Fällen somit nicht zielführend. Andererseits werden in Folge der bei Routinekontrollen (Eltern-Kind-Pass, Schularztuntersuchungen) durchgeführten Wachstumskontrollen Auffälligkeiten des kindlichen bzw. jugendlichen Wachstums diagnostiziert und es erfolgt die Überweisung zur weiteren Wachstumsabklärung.

Im 10 – 14 Lebensalter, rund um den Beginn der Pubertät, fällt ein fehlender oder abgeschwächter Wachstumsschub rasch auf, da es durch die Schule einen ständigen Vergleich zu Gleichaltrigen gibt. Diese soziale Komponente ist häufig Anlass für eine Abklärung. (12) (13)

Zusätzlich ersichtlich ist, dass Mädchen mit vermindertem Wachstum tendenziell früher vorstellig wurden als Jungen. Dies könnte damit erklärbar sein, dass der durchschnittliche Längen SDS bei den Mädchen stärker von der Norm abweicht als bei den Jungen und somit eine größere Diskrepanz zu normalgroßen Gleichaltrigen herrscht. Dies führt eher zur Beunruhigung und zu einer rascheren Abklärung.

Beim familiären Kleinwuchs wurden die weiblichen Patienten jedoch meist zu einem späteren Zeitpunkt vorstellig. Die häufigsten Vorstellungen erfolgten hier erst mit einem Alter von 10-12 Jahren.

Längen SDS-Werte

Der Mittelwert der Längen SDS-Werte bezogen auf Körpergröße betrug etwa -2 SDS und lag damit im Bereich des definierten Kleinwuchses, der ab einem Längen SDS von -1,88 SDS diagnostiziert wird. Auffällig war ein positiver Wert von +0,25 SDS bei einem Jungen mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung. Dies dadurch zu erklären, dass das Diagnosekriterium für KEV primär das retardierte Knochenalter ist und der Längen SDS nur die Abweichung zur Altersnorm beschreibt. Die pathologischen Varianten (genetischer Kleinwuchs sowie HGH-Mangel) zeigten beide deutlich niedriger Längen SDS-Werte auf, als die Normvarianten (KEV, familiärer Kleinwuchs). Eine pathologische Kleinwuchsvariante wirkt sich somit stärker aufs Wachstum aus als Normvarianten. Die Gruppe des genetischen Kleinwuchses hatte dabei im Durchschnitt die niedrigsten Längen SDS-Werte.

Knochenalter

Da die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung durch ein retardiertes Knochenalter gekennzeichnet ist, zeigten sich hier deutliche Abweichungen zum chronologischen Alter. Im Durchschnitt war das Knochenalter um ca. 1,4 Jahre retardiert. Auch durch HGH-Mangel kommt es zu einem verzögerten Knochenwachstum, da das Wachstumshormon (HGH) über die Stimulation von IGF-1 die Knochenlängenzunahme bzw. -reifung stimuliert. Durch den HGH-Mangel fehlt dieser Reiz und das Knochenalter bleibt hinter dem chronologischen Alter zurück (4). Im Durchschnitt war das Knochenalter von Kindern mit HGH-Mangel um 1,5 Jahre retardiert. Da beim familiären und beim genetischen Kleinwuchs keine Störung in der Knochenreifung vorliegt, waren die Abweichungen zum chronologischen Alter nur gering (beim familiären Kleinwuchs bei -0,33 und beim genetischen Kleinwuchs -0,58).

Geburtsgewicht:

Der Mittelwert des Geburtsgewichts des Patientenkollektivs betrug bei beiden Geschlechtern etwa 3000g.

Der Vergleich zu der Normalpopulation (im Jahre 2022 – 2023 geborene Kinder im Bezirk Graz, Geburtsgewichte wurden der Website der Statistik Austria entnommen) zeigt, dass die männlichen Kleinwuchspatienten im Durchschnitt mit 400g weniger Gewicht zur Welt kamen, bei den weiblichen Kleinwuchspatientinnen handelte es sich um einen Unterschied von ca. 300g.

In Fachliteratur konnte gezeigt werden, dass niedriges Geburtsgewicht ein prädikativer Faktor für Kleinwuchs ist. In der Studie „Environmental and birth characteristics as predictors of short stature in early childhood“ wurden 10 127 Kinder aus der „Early Childhood Longitudinal Study – Kindergarten 2011“-Kohorte analysiert. Es zeigte sich, dass mit jedem Kilogramm weniger Geburtsgewicht die Wahrscheinlichkeit stieg, in der zweiten Klasse < 3. Perzentile zu sein. (18)

Geschlechterunterschied:

Bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, sowie beim HGH-Mangel gibt es einen deutlich überproportionalen männlichen Anteil. Die Ursachen hierfür sind unklar. Jungen sind in etwa doppelt so häufig von einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung betroffen als Mädchen. Es besteht eine deutliche familiäre Häufung. (9)

Der weibliche Anteil ist beim familiären Kleinwuchs sowie bei den genetischen Ursachen höher ausgefallen. Abgesehen vom Turner-Syndrom sind genetische Erkrankungen jedoch geschlechtsunabhängig, wodurch der überwiegende weibliche Anteil nicht erklärt werden kann. Hier könnte eine zu geringe Fallzahl bzw. Zufall die Ursache sein.

5.2 *Einschränkungen zu Inhalt und Methode*

Eine Limitation dieser Diplomarbeit ergibt sich aus der Begrenzung der Datenmenge auf die Jahre 2022 – 2023 und dem Erheben von Daten aus nur einem Zentrum. Dies schränkt limitiert die Generalisierbarkeit auf eine breitere Population.

Nicht auszuschließen ist, dass im Rahmen der Datenerhebung Übertragungsfehler vorgekommen sind, diese würden die Datenqualität mindern und es könnte zu systemischen Verzerrungen in der deskriptiven Statistik gekommen sein. Um diese Übertragungsfehler gering zu halten, erfolgte mehrmals eine stichprobenartige Überprüfung der erhobenen Werte. Außerdem wurden nicht plausible Werte überprüft, korrigiert oder gegebenenfalls aus den Datensätzen entfernt.

Eine zusätzliche Einschränkung lag im Vorhandensein von fehlenden Werten in den Datensätzen, welche die Stichprobengröße für die statistische Auswertung reduzierte. Auf Imputation-Methoden wurde verzichtet, um die Datenintegrität zu wahren.

Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die verwendete Datenquelle alle Erstvorstellungen von Kleinwuchspatient*innen im Jahre 2022 – 2023 vollständig abgedeckt hat. Eine Verbesserung der Datenquelle könnte durch erweiterte Suchstrategien erfolgen.

Ein ausführlicher Vergleich mit anderen Studien zu diesem Thema konnte aufgrund der Inhomogenität der Daten nicht erfolgen. Zur besseren Veranschaulichung wurden dennoch vereinzelt Vergleiche mit anderen Arbeiten herangezogen.

5.3 Anregungen für weiterführende Arbeiten

Im Rahmen der Pubmed-Recherche wurde ersichtlich, dass es nur wenige Studien mit länderübergreifenden bzw. multizentrischen Ansatz gibt. Länderübergreifende Studien zur Kleinwuchsabklärung würden die Chance bieten, Enddiagnosen zwischen verschiedenen Gesundheitssystemen besser zu vergleichen. Sie helfen, Unterschiede in Diagnostik, Therapieindikation und Versorgungsstrukturen sichtbar zu machen und damit Leitlinien praxisnäher weiterzuentwickeln.

Ein längerer Kontroll- und Beobachtungszeitraum würde erlauben, Wachstumsverläufe und Therapieeffekte genauer zu beurteilen.

6 Conclusio

Die beiden häufigsten Ursachen für Kleinwuchs in der vorliegenden Arbeit sind die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und der familiäre Kleinwuchs, also Normvarianten des Wachstums. Zu den häufigsten pathologischen Ursachen zählt der HGH-Mangel sowie genetische Ursachen des Kleinwuchs.

Eine sorgfältige Anamnese, körperliche Untersuchung sowie weiterführende, gezielt eingesetzte labordiagnostische Untersuchungen (Wachstumshormontests und moderne genetische Diagnostik) sind unerlässlich für eine genaue Differenzierung zwischen Normvarianten und pathologischen Ursachen des Wachstums.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, insbesondere die detaillierte prozentuelle Verteilung der Ursachen, leisten einen wertvollen Beitrag und können als Grundlage für zukünftige Studien dienen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Van, de Loo, Iris, and Birgit Harbeck. Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie : Klinik, Diagnostik, Therapie; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2020. ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/medunigraz/detail.action?docID=6346667>.
- (2) Hiort O, Danne T, Wabitsch M editors. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie; 1. Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
- (3) Campbell N., Reece J., Urry L., et. L. Campbell Biologie. 2. Auflage; Pearson Deutschland GmbH; 2006
- (4) Koletzko B. editor. Kinder- und Jugendmedizin. 14. Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
- (5) Klink R, Pape H.C., Silbernagl S., Physiologie, 5. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, New York; 2005
- (6) Horn F., Biochemie des Menschen, 7. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2018
- (7) Meyer S, Duale Reihe Pädiatrie. 6. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart; 2024.
- (8) Speer C., Gahr M., Pädiatrie, 4.Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013
- (9) Hoffmann G. F., Lentze M. J., Spranger J., Zepp F., Berner R., Pädiatrie Grundlagen und Praxis, 5. Auflage, Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2020.
- (10) Kerbl R., Kurz R., Roos R., Wessel L., Reiter K., Checkliste Pädiatrie, 5. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart; 2015.
- (11) AWMF Leitlinie Kleinwuchs (https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf)
- (12) Nitsche E. M. Pädiatrie up2date (Das zu kleine oder das zu große Kind: Abklärung Wachstumsstörungen), Thieme Verlag, Stuttgart; 2019.
- (13) AMWF Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter (https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-002k_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf) Letzter Zugriff: 02.01.2025

- (14) Kappel B, Eriksen G, Hansen KB, Hvidman L, Krag-Olsen B, Nielsen J, Videbech P, Wohler M. Short stature in Scandinavian women. An obstetrical risk factor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(2):153-8. doi: 10.3109/00016348709083038. PMID: 3618140. Letzter Zugriff: 27.02.2025
- (15) Lipman TH, McCurry IJ. Children with Short Stature and Growth Failure: Heightism, Gender and Racial Disparities. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017 Jun;14(Suppl 2):472-477. doi: 10.17458/per.vol14.2017.lm.childrenshortstature. PMID: 28647952. Letzter Zugriff: 27.02.2025
- (16) <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/bevoelkerung/geburten/demographische-merkmale-von-geborenen>
- (17) <https://statcube.at/statistik.at/ext/statcube/jsf/tableView/tableView.xhtml>
- (18) Davallow Ghajar L, DeBoer MD. Environmental and birth characteristics as predictors of short stature in early childhood. *Acta Paediatr.* 2019 May;108(5):954-960. doi: 10.1111/apa.14617. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30326155.
- (19) Majcher A, Bielecka-Jasiocha J, Pyrzak B. Analiza przyczyn niedoboru wzrostu u dzieci w materiale własnym [Analysis of reasons of short stature in own material]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;15(3):152-6. Polish. PMID: 20384174.
- (20) Lashari SK, Korejo HB, Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2014 Jul;30(4):858-61. PMID: 25097532; PMCID: PMC4121713.
- (21) Knoop U, Weltersbach W. Ursachen des Minderwuchses bei ambulanten Kindern [The causes of short stature in children in ambulatory care]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1989 Jan;137(1):37-41. German. PMID: 2921993.
- (22) Essaddam L, Kallali W, Cherifi E, Guedri R, Mattoussi N, Fitouri Z, Ben Becher S. Characteristics and etiologies of short stature in children: Experience of an endocrine clinic in a Tunisian tertiary care hospital. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020 Jun;7(2):74-77. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.07.005. Epub 2019 Jul 4. PMID: 32642540; PMCID: PMC7335824.

- (23) Shu SG, Chen YD, Chi CS. Clinical evaluation of short children referred by school screening: an analysis of 655 children. *Acta Paediatr Taiwan*. 2002 Nov-Dec;43(6):340-4. PMID: 12632788.
- (24) Lindsey R, Feldkamp M, Haris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study, Growth standards and prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125:29-35. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70117-2.
- (25) Moayeri H, Aghighi Y. A prospective study of etiology of short stature in 426 short children and adolescents. *Arch Iranian Med*. 2004;7:23-27
- (26) Bhadda SK, Agrawal NK, Singh SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. *Indian J Pediatr*. 2003;70:545-547.
- (27) Colaco P, Desai M, Choksi CS. Short stature in Indian children: The extent of the problem. *Indian J Paediatr*. 1991;58(Suppl 1): 57-58. doi: 10.4103/2230-8210.100641
- (28) Van der Eerden BC, Wit JM (2003) Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 24: 782–801
- (29) Binder G, Brämwig JH, Kratzsch J et al (2009) Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 157:997–1006

Bei der sprachlichen Überarbeitung und Paraphrasierung kamen folgende KI-Tools unterstützend zum Einsatz; die inhaltliche Kontrolle und Endfassung erfolgten immer eigenständig.

- Perplexity, <https://www.perplexity.ai/>